



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119229** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)

C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 493/08 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

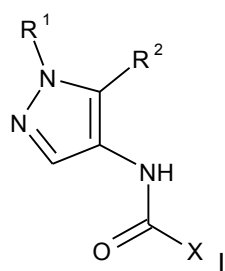
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2015 03792	(72) Винахідник(и): Блекебі Уеслі (GB), Бьорч Джейсон (US), Ходжз Аластер Джеймс (GB), Шарп Ендрю (GB), Сан Мінхуа (US), Ван Сяоцзін (US)
(22) Дата подання заявки: 25.09.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.05.2019	
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/705,791, 61/864,882	
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.09.2012, 12.08.2013	(73) Власник(и): Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH)
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: US, US	(74) Представник: Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(41) Публікація відомостей про заяву: 10.08.2015, Бюл.№ 15	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2011/124580 A1, 13.10.2011 WO 2012/004217 A1, 12.01.2012
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.05.2019, Бюл.№ 10	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2013/069892, 25.09.2013	

(54) ЦИКЛІЧНІ ЕФІРИ ПІРАЗОЛ-4-ІЛГЕТЕРОЦИКЛІЛКАРБОКСАМІДНИХ СПОЛУК ТА СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Циклічний ефір піразол-4-ілгетероциклілкарбоксамідних сполук Формули I, включаючи їх стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери і фармацевтично прийнятні солі, де R² позначає циклічний ефір і X позначає тiazоліл, піразиніл, піридиніл або піримідиніл, корисні для інгібування Ріп-кінази і для лікування розладів, таких як рак, опосередкованих Ріп-кіназою. Розкриті способи застосування сполук Формули I для in vitro, in situ та in vivo діагностики, запобігання або лікування таких захворювань в клітинах ссавців або асоційованих патологічних станів.

UA 119229 C2



ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ ВІДНОСИТЬСЯ ВІНАХІД

В цілому, винахід відноситься до циклічних ефірів піразол-4-іл-гетероцикліл-карбоксамідних сполук для лікування розладів, опосередкованих інгібіторами кіназ Pim (Pim-1, Pim-2 та/або Pim-3), таким чином, корисних як терапевтичні засоби проти раку. Винахід також відноситься до композицій, конкретніше, фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, і способів їх застосування, окремо або в комбінації, для лікування різних форм раку і гіперпроліферативних захворювань, а також способом застосування сполук для *in vitro*, *in situ* і *in vivo* діагностики або лікування клітин ссавців, або зв'язаних з ними патологічних станів.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Сімейство Pim кіназ складається з трьох споріднених серинових і треонінових протеїнкіназ, що кодується генами Pim-1, Pim-2 і Pim-3. Назви генів були одержані з фрази провірусна інсерція, Молоні (Proviral Insertion, Moloney), часті сайти інтеграції для вірусу мишиної лейкемії Молоні, при якому інсерції приводять до надмірної експресії Pim-кіназ та або *de novo* Т-клітинним лімфомам, або різкому посиленню пухлин у трансгенних Мус-обумовлених моделях лімфоми (Cuypers et al. (1984) *Cell*, vol. 37 (1) pp. 141-50; Selten et al. (1985) *EMBO J.* vol. 4 (7) pp. 1793-8; van der Lugt et al. (1995) *EMBO J.* vol. 14 (11) pp. 2536-44; Mikkers et al. (2002) *Nature Genetics*, vol. 32 (1) pp. 153-9; van Lohuizen et al. (1991) *Cell*, vol. 65 (5) pp. 737-52). Ці експерименти показують синергізм з онкогеном c-Myc, і припускають, що інгібування кінази Pim може мати терапевтичний ефект.

Генетика миші дозволяє припустити, що антагонізм Pim кінази може мати прийнятний профіль безпеки; Pim 1 -/-; Pim-2 -/-, Pim-3 -/- нокаутовані миші залишаються життєздатними, хоча трохи менше, ніж дикого типу (Mikkers et al. (2004) *Mol Cell Biol* vol. 24 (13) pp. 6104-154). Три гени дають шість ізоформ білка, включаючи домен протеїнкінази, і, мабуть, без розпізнаваних регуляторних доменів. Все шість ізоформ є конститутивно активними протеїнкіназами, яким не потрібні для активності посттрансляційні модифікації, таким чином, Pim кінази регулюються в першу чергу на рівні транскрипції (Qian et al. (2005) *J Biol Chem*, vol. 280 (7) pp. 6130-7). Експресія Pim кіназ сильно індукується цитокінами і рецепторами факторів росту, також Pim кінази є прямими транскрипційними мішенями білків Stat, зокрема Stat3 і Stat5. Pim-1, наприклад, необхідна для gp130-опосередкованого сигналу проліферації Stat3 (Aksoy et al. (2007) *Stem Cells*, vol. 25 (12) pp. 2996-3004; Hirano et al. (2000) *Oncogene* vol. 19 (21) pp. 2548-56; Shirogane et al. (1999) *Immunity* vol. 11 (6) pp. 709-19).

Pim кінази функціонують в сигнальних шляхах клітинної проліферації і виживання паралельно сигнальній осі PI3K/Akt/mTOR (Hammerman et al. (2005) *Blood* vol. 105 (11) pp. 4477-83). Насправді, деякі з цілей фосфорилювання осі PI3K включаючи Bad і eIF4E - BP1 є регуляторами клітинного росту і апоптозу, а також цілями фосфорилювання кіназ Pim (Fox et al. (2003) *Genes Dev* vol. 17 (15) pp. 1841-54; Macdonald et al. (2006) *Cell Biol* vol. 7 pp. 1; Aho et al. (2004) *FEBS Letters* vol. 571 (1-3) pp. 43-9; Tamburini et al. (2009) *Blood* vol. 114 (8) pp. 1618-27). Pim кінази можуть впливати на виживаність клітин, оскільки фосфорилювання Bad збільшує Bcl-2 активність і, отже, сприяє виживанню клітин. Крім того, фосфорилювання eIF4E - BP1 за допомогою mTOR або Pim кіназ викликає супресію eIF4E, викликаючи трансляцію mPDK і клітинний рост. Крім того, було встановлено, що Pim-1 сприяє прогресії клітинного циклу за допомогою фосфорилювання CDC25A, p21, і Cdc25C (Mochizuki et al. (1999) *J Biol Chem* vol. 274 (26) pp. 18659-66; Bachmann et al. (2006) *Int J Biochem Cell Biol* vol. 38 (3) pp. 430-43; Wang et al. (2002) *Biochim Biophys Acta* vol. 1593 (1) pp. 45-55).

Pim кінази показують синергію в трансгенних мишачих моделях з c-Myc -обумовленими і Акт - обумовленими пухлинами (Verbeek et al. (1991) *Mol Cell Biol* vol. 11 (2) pp. 1176-9; Allen et al. *Oncogene* (1997) vol. 15 (10) pp. 1133-41; Hammerman et al. (2005) *Blood* vol. 105 (11) pp. 4477-83). Pim кінази беруть участь в трансформуючій активності онкогенів, визначених при гострому мієлоїдному лейкозі (ОМЛ), включаючи Flt3-ITD, BCR-abl, і Tel-Jak2. Експресія цих онкогенів в BaF3 клітинах приводить до підвищення активності Pim-1 і Pim-2 експресії, внаслідок чого відбувається ІЛ-3 незалежне зростання, і подальше інгібування Pim приводить до апоптозу і зупинки клітинного росту (Adam et al. (2006) *Cancer Research* 66 (7):3828-35). Надекспресія і порушення регуляції Pim також була відмічена як часта подія при багатьох гематопоетичних пухлинах, зокрема лейкемії і лімфоми (Amson et al. (1989) *Proc Natl Acad Sci USA* 86 (22):8857-61; Cohen et al. (2004) *Leuk Lymphoma* 45 (5):951-5; Hüttmann et al. (2006) *Leukemia* 20 (10):1774-82), а також множинній мієломи (Claudio et al. (2002) *Blood* 100 (6):2175-86). Множинна мієлома (ММ) є клональною В-лімфоцитарною злоякісною пухлиною, яка характеризується накопиченням термінальних диференційованих клітин, що продукують антитіла, в кістковому мозку.

Було показано, що Pim 1 надекспресується і корелює з прогресом раку простати (Cibull et al.

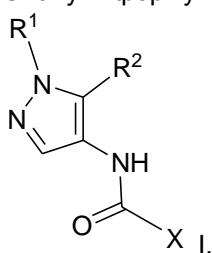
(2006) J Clin Pathol 59 (3):285-8; Dhanasekaran et al. (2001) Nature vol. 412 (6849):822-6) Експресія Pim 1 збільшується в мишиних моделях з прогресом захворювання (Kim et al. (2002) Proc Natl Acad Sci USA 99 (5):2884-9). Повідомлялося, що Pim-1 - найбільш надекспресована мРНК в підгрупі зразків простати пухлини людини, яка має с-Мус-обумовлену генну мітку (Ellwood-yen et al. (2003) Cancer Cell 4(3):223-38). Також було показано, що Pim-3 надекспресується і відіграє функціональну роль при раку підшлункової залози і гепатоцелюлярній карциномі (Li et al. (2006) Cancer Research 66 (13):6741-7; Fujii et al. (2005) Int J Cancer 114 (2):209-18).

Крім онкологічних лікувального і діагностичного застосування, Pim кінрази можуть відігравати важливу роль в нормальному функціонуванні імунної системи та інгібування Pim може мати терапевтичне значення для цілого ряду різних імунологічних патологій, включаючи канцерогенез (Nawijn et al (2011) Nature Rev. 11:23-34), запалення, аутоімунні стани, алергії, і придушення імунітету при трансплантації органів (Aho et al. (2005) Immunology 116 (1):82-8).

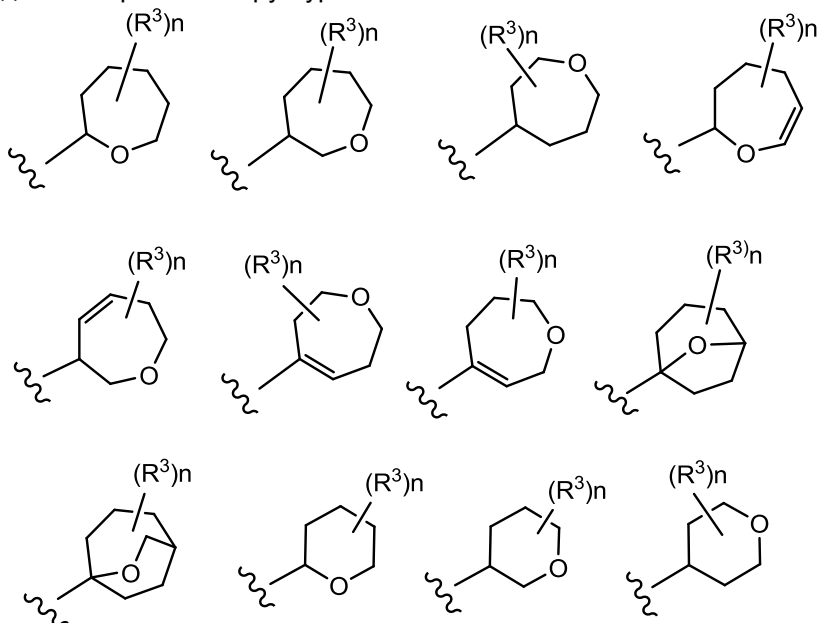
КОРОТКИЙ ВИКЛАД ВИНАХОДУ

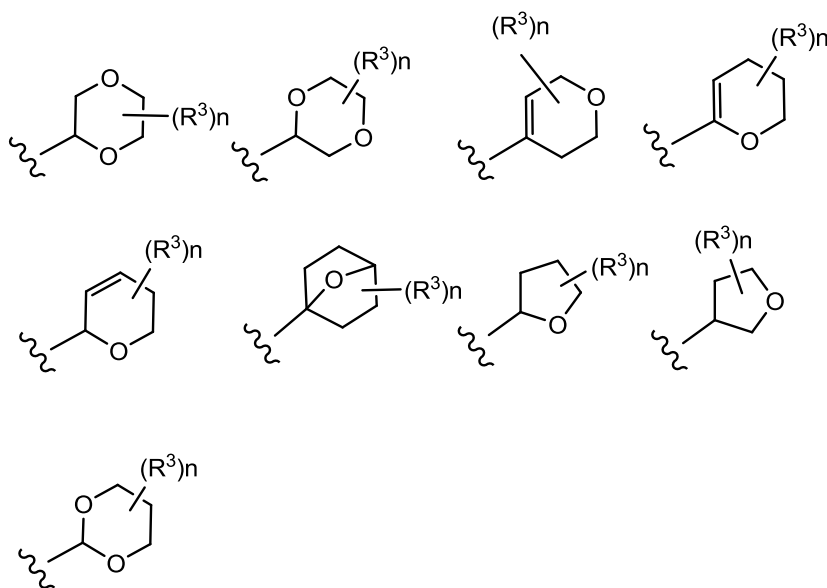
Даний винахід відноситься до циклічних ефірів піразол-4-іл-гетероцикліл-карбоксамідних сполук для лікування порушень, опосередкованих інгібіторами Pim кінрази (Pim-1, Pim-2, та/або Pim-3) сполукам Формули I.

Сполуки формули I мають наступну структуру:



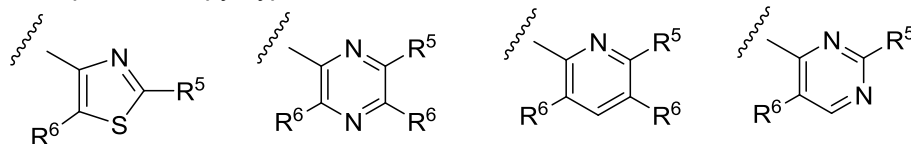
де R² вибраний із структур:





де хвиляста лінія позначає місце приєднання і переривчаста лінія позначає можливий подвійний зв'язок;

X вибраний із структур:



5

та їх стереоізомери, геометричні ізомери, таутимери і фармацевтично прийнятні солі. Різні заступники, включаючи R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , і X є такими, як тут визначено.

Одним з аспектів даного винаходу є фармацевтична композиція, яка містить сполуку Формули I і фармацевтично прийнятний носій, глідант, розчинник або ексципієнт. Фармацевтична композиція може додатково містити засіб хіміотерапії.

10

Винахід включає спосіб лікування захворювання або розладу, який включає введення терапевтично ефективною кількості сполуки Формули I пацієнту із захворюванням або розладом, вибраним з раку, імунних розладів, серцево-судинних захворювань, вірусної інфекції, запалення, порушень метаболізму/ендокринної функції і неврологічних розладів, і опосередкованих Pim кіназою. Спосіб також включає введення додаткового терапевтичного засобу, вибраного із засобу хіміотерапії, протизапального засобу, імуномодуючого засобу, нейротропного фактора, засобу для лікування серцево-судинних захворювань, засобу для лікування захворювань печінки, протівірусного засобу, засобу для лікування захворювань крові, засоби для лікування цукрового діабету, а також засобу для лікування імунодефіцитних порушень.

15

Даний винахід включає застосування сполуки Формули I при виробництві лікарського засобу для лікування раку, імунних розладів, серцево-судинних захворювань, вірусної інфекції, запалення, порушень метаболізму/ендокринної функції і неврологічних розладів, де лікарський засіб опосередковує Pim кіназу.

20

Даний винахід включає набір для лікування станів, опосередкованих Pim кіназою, що включає: а) першу фармацевтичну композицію, що містить сполуку Формули I; і b) інструкцію по застосуванню.

25

Даний винахід включає сполуку Формули I для застосування як лікарського засобу, і для застосування при лікуванні захворювання або розладу, вибраного з раку, імунних розладів, серцево-судинних захворювань, вірусної інфекції, запалення, порушень метаболізму/ендокринної функції і неврологічних розладів, і опосередкованих Pim кіназою.

Даний винахід включає способи одержання сполук Формули I.

30

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВТІЛЕНЬ ВИНАХОДУ

Далі будуть розкриті в деталях певні втілення винаходу, приклади якого проілюстровані в супутніх структурах і формулах. Не дивлячись на те, що винахід буде описаний відносно перелічених втілень, мається на увазі, що вони не призначені для обмеження винаходу цими втіленнями. Навпаки, винахід призначений для того, щоб охопити всі альтернативи, модифікації і еквіваленти, які можуть бути включені в об'єм даного винаходу як визначено формулою винаходу. Кваліфікований в рівні техніки фахівець усвідомлює безліч способів і матеріалів, подібних або еквівалентних описаним в даному винаході, які можуть використовуватися в практиці даного винаходу. Даний винахід жодним чином не обмежений описаними способами і матеріалами. У разі, коли один або більше з використаних літературних джерел інформації, патентів і подібних ним матеріалів відрізняються від або суперечать даному опису, включаючи, але не обмежуючись, розкритими термінами, використанням термінів, описаними методиками і т. п., тлумачення згідно даному винаходу є

35

40

основним. Якщо не визначено інакше, всі технічні і наукові терміни, використані тут, мають те ж значення, що зазвичай розуміється фахівцем в області техніки, до якої відноситься даний винахід. Не дивлячись на те, що способи і матеріали, подібні або еквівалентні описаним тут, можна використовувати на практиці або при тестуванні винаходу відповідні способи і матеріали

описані нижче. Всі публікації, патентні заявки, патенти та інші посилання, згадані тут, включені як посилання у всій їх повноті. Номенклатура, використовувана в даній заявці, заснована на систематичній номенклатурі ІЮПАК, якщо не вказане інше.

ВИЗНАЧЕННЯ

При вказуванні числа заступників, термін "один або більше" означає діапазон від одного заступника, до максимально можливого числа заміщення, тобто заміну одного атома водню до заміни всіх атомів водню на заступники. Термін "заступник" означає атом або групу атомів замінюючих атом водню на батьківській молекулі. Термін "заміщений" означає, що вказана група несе один або декілька заступників. Якщо яка-небудь група може нести декілька заступників і запропоновані різні можливі заступники, заступники вибрані незалежно і не повинні бути однаковими. Термін "незаміщений" означає, що вказана група не несе заступників. Термін "можливо заміщений" означає, що вказана група є незаміщеною або замінена одним або більше заступниками, незалежно вибраними з групи можливих заступників. При вказуванні числа заступників, термін "один або більше" означає від одного заступника до максимально можливого числа заміщення, тобто від заміни одного атома водню до заміни всіх атомів водню на заступники.

Термін "алкіл", як тут використовується, відноситься до насиченого лінійного або розгалуженого моновалентного вуглеводневого радикала з одного - дванадцяти атомів вуглецю (C_1-C_{12}), де алкільний радикал може бути можливо заміненим одним або більше заступниками, описаними нижче. У іншому втіленні, алкільний радикал складається з одного - восьми атомів вуглецю (C_1-C_8), або одного - шести атомів вуглецю (C_1-C_6). Приклади алкільних груп включають, але не обмежені до, метил (Me , $-CH_3$), етил (Et , $-CH_2CH_3$), 1-пропіл ($n-Pr$, n -пропіл, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-пропіл ($i-Pr$, ізопропіл, $-CH(CH_3)_2$), 1-бутил ($n-Bu$, n -бутил, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-1-пропіл ($i-Bu$, ізобутил, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-бутил ($s-Bu$, втор-бутил, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-метил-2-пропіл ($t-Bu$, трет-бутил, $-C(CH_3)_3$), 1-пентил (n -пентил, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-бутил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-метил-1-бутил ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-метил-1-бутил ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-гексил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-гексил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-гексил ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-метил-2-пентил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1-гептил, 1-октил, і т.п.

Термін "алкілен", як тут використовується, відноситься до насиченого лінійного або розгалуженого двовалентного вуглеводневого радикала з одного - дванадцяти атомів вуглецю (C_1-C_{12}), де алкіленовий радикал може бути можливо заміненим одним або більше заступниками, описаними нижче. У іншому втіленні, алкіленовий радикал складається з одного - восьми атомів вуглецю (C_1-C_8), або одного - шести атомів вуглецю (C_1-C_6). Приклади алкіленових груп включають, але не обмежені до, метилен ($-CH_2-$), етилен ($-CH_2CH_2-$), пропілен ($-CH_2CH_2CH_2-$), і т.п.

Термін "алкеніл" відноситься до лінійного або розгалуженого моновалентного вуглеводневого радикала з двох - восьми атомів вуглецю (C_2-C_8) з щонайменше однією ділянкою ненасиченості, тобто, вуглець-вуглець sp^2 подвійним зв'язком, де алкеніловий радикал може бути можливо заміненим одним або більше заступниками описаними тут, і включає радикали, що мають "цис", і "транс" орієнтацію, або альтернативно, "E" і "Z" орієнтації. Приклади включають, але не обмежені до, етиленіл або вініл ($-CH=CH_2$), аліл ($-CH_2CH=CH_2$), і т.п.

Термін "алкенілен" відноситься до лінійного або розгалуженого дивалентного вуглеводневого радикала з двох - восьми атомів вуглецю (C_2-C_8) з щонайменше однією ділянкою ненасиченості, тобто, вуглець-вуглець sp^2 подвійним зв'язком, де алкеніловий радикал може бути можливо заміненим одним або більше заступниками описаними тут, і включає радикали, що мають "цис", і "транс" орієнтацію, або альтернативно, "E" і "Z" орієнтації. Приклади включають, але не обмежені до, етиленілен або вінілен ($-CH=CH-$), аліл ($-CH_2CH=CH-$), і т.п.

Термін "алкініл" відноситься до лінійного або розгалуженого моновалентного вуглеводневого радикала з двох - восьми атомів вуглецю (C_2-C_8) з щонайменше однією ділянкою ненасиченості, тобто, вуглець-вуглець, sp потрійним зв'язком, де алкеніленовий

радикал може бути можливе заміщенням одним або більше заступниками, описаними тут. Приклади включають, але не обмежені до, етиніл ($-C\equiv CH$), пропініл (пропаргіл, $-CH_2C\equiv CH$), і т. п.

Термін "алкінілен" відноситься до лінійного або розгалуженого дивалентного вуглеводневого радикала з двох - восьми атомів вуглецю (C_2-C_8) з щонайменше однією ділянкою ненасиченості, тобто, вуглець-вуглець, з потрібним зв'язком, де алкеніленовий радикал може бути можливо заміщенням одним або більше заступниками, описаними тут. Приклади включають, але не обмежені до, етинілен ($-C\equiv C-$), пропінілен (пропаргілен $-CH_2C\equiv C-$), і т. п.

Терміни "карбоцикл", "карбоциклі", "карбоциклічне кільце" і "циклоалкіл" відносяться до моновалентного неароматичного, насиченого або частково насиченого кільця, що має від 3 до 12 атомів вуглецю (C_3-C_{12}) у вигляді моноциклічного кільця або від 7 до 12 атомів вуглецю у вигляді біциклічного кільця. Біциклічні карбоцикли, що мають від 7 до 12 атомів, можуть бути організовані у вигляді, наприклад, біцикло [4,5], [5,5], [5,6] або [6,6] систем, і біциклічні карбоцикли, що мають 9-10 кільцевих атомів, можуть бути організовані у вигляді біцикло [5,6] або [6,6] систем, або у вигляді містчкових систем, таких як біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[2.2.2]октан і біцикло[3.2.2]нонан. Спіро залишки також входять в поняття даного терміну. Приклади моноциклічних карбоциклів включають, але не обмежені до, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-еніл, 1-циклопент-2-еніл, 1-циклопент-3-еніл, циклогексил, 1-циклогекс-1-еніл, 1-циклогекс-2-еніл, 1-циклогекс-3-еніл, циклогексادیєніл, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил, циклоундецил, циклододецил і т. п. Карбоциклічні групи можливо незалежно заміщені одним або більше заступниками, описаними тут.

"Арил" означає моновалентний ароматичний вуглеводневий радикал з 6-20 атомів вуглецю (C_6-C_{20}) утворений видаленням одного атома водню від одиночного атома вуглецю з початкової ароматичної кільцевої системи. Деякі арильні групи показані у формулах прикладів як "Ar". Арил включає біциклічні радикали, що містять ароматичне кільце, конденсоване з насиченим, частково ненасиченим кільцем або ароматичним карбоциклічним кільцем. Типові арильні групи включають, але не обмежені до, радикалів, утворених з бензолу (феніл), заміщених бензоли, нафтален, антрацен, біфеніл, інденіл, інданіл, 1,2-дигідронафтален, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, і т. п. Арильні групи можливо незалежно заміщені одним або більше заступниками, описаними тут.

"Арилен" означає двовалентний ароматичний вуглеводневий радикал з 6-20 атомів вуглецю, (C_6-C_{20}), одержаний видаленням двох атомів водню від двох кільцевих атомів вуглецю початкової ароматичної системи. Деякі ариленові групи представлені в структурах прикладів як "Ar". Арилен включає біциклічні радикали, що містять ароматичне кільце, конденсоване з насиченим, частково ненасиченим або ароматичним карбоциклічним кільцем. Типові ариленові групи включають, без обмеження, радикали, одержані з бензолу (фенілен), заміщених бензолів, нафталіну, антрацену, біфенілену, інденілену, інданілену, 1,2-дигідронафталіну, 1,2,3,4-тетрагідронафтилу та інші. Ариленові групи є можливо заміщеними одним або більше заступниками, описаними тут.

Термін "гетероцикл", "гетероциклі", і "гетероциклічне кільце" використовуються тут взаємозамінно і відносяться до насиченого або частково ненасиченого (тобто такого, що має одну або декілька подвійних та/або потрійних зв'язків в кільці) карбоциклічного радикала, що містить від 3 до 20 атомів в кільці, в якому щонайменше одним кільцевим атомом є гетероатом, вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки, а решта кільцевих атомів є C, де один або декілька кільцевих атомів можливо заміщено незалежно одним або більше заступниками, описаними нижче. Гетероцикл може бути моноциклом, що містить від 3 до 7 кільцевих атомів (від 2 до 6 атомів вуглецю і від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O, P і S) або біциклом, що містить від 7 до 10 кільцевих атомів (від 4 до 9 атомів вуглецю і від 1 до 6 гетероатомів, вибраних з N, O, P і S), наприклад: біцикло [4,5], [5,5], [5,6] або [6,6] системи. Гетероцикли описані у Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.a. Benjamin, New York, 1968), зокрема, в розділах 1, 3, 4, 6, 7 і 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 по теперішній час), зокрема випуски 13, 14, 16, 19 і 28, а також в J. Am. Chem. Soc. (1960). "Гетероциклі" включає радикали, де гетероциклічні радикали конденсують з насиченим, частково ненасиченим або ароматичним карбоциклічним або гетероциклічним кільцем. Приклади гетероциклічних кілець включають, без обмеження, морфолін-4-іл, піперидин-1-іл, піперазиніл, піперазин-4-іл-2-он, піперазин-4-іл-3-он, піролідін-1-іл, тіоморфолін-4-іл, S-діоксотіоморфолін-4-іл, азокан-1-іл, азетидин-1-іл, октагідропіридо[1,2-a]піразин-2-іл, [1,4]діазепан-1-іл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, піперидоніл, морфоліно,

тіоморфоліно, тіоксаніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тіепаніл, оксазепініл, діазепініл, тіазипініл, 2- піролініл, 3- піролініл, індолініл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, діоксаніл, 1,3- діоксоланіл, піразолініл, дитіаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, азабіцикло[2.2.2]гексаніл, 3Н-індоліл хінолізиніл і N-піридил сечовину. Спіро залишки також входять в об'єм цього визначення. Приклади гетероциклічних груп, в яких два кільцеві атоми заміщено оксо (= O) залишками є піримідиноніл і 1,1-діоксотіоморфолініл. Гетероциклічні групи в даному описі, можливо заміщені незалежно одним або більше заступниками, описаними тут.

Термін "гетероарил" позначає одновалентний ароматичний радикал 5 -, 6 - або 7 - членних кілець і включає конденсовані кільцеві системи (щонайменше одне з яких є ароматичним) з 5-20 атомів, що містять один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню і сірки. Прикладами гетероарильних груп є піридиніл (включаючи, наприклад, 2- гідроксипіридиніл), імідазоліл, імідазопіридиніл, піримідиніл (включаючи, наприклад, 4- гідроксипіримідиніл), піразоліл, триазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксадіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, хінолініл, ізохінолініл, тетрагідроізохінолініл, індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, триазиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл і фуropіридиніл. Гетероарильні групи можливо незалежно заміщені одним або більше заступниками, описаними тут.

Гетероциклічні або гетероарильні групи можуть бути приєднані по вуглецю (вуглець-зв'язані) або по азоту (азот- зв'язані), де таке можливе. Як приклад, без обмеження, вуглець-зв'язані гетероцикли або гетероарили приєднані за положеннями 2, 3, 4, 5 або 6 піридину, положенням 3, 4, 5 або 6 піридазину, за положеннями 2, 4, 5 або 6 піримідину, за положеннями 2, 3, 5 або 6 піразину, за положеннями 2, 3, 4 або 5 фурану, тетрагідрофурану, тіофурану, тіофену, піролу або тетрагідропіролу, за положеннями 2, 4 або 5 оксазолу, імідазолу або тіазолу, за положеннями 3, 4 або 5 ізоксазолу, піразолу або ізотіазолу, за положеннями 2 або 3 азиридин, за положеннями 2, 3 або 4 азетидин, за положеннями 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 хіноліну або положенням 1, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 ізохіноліну.

Як приклад, а не обмеження, азот-зв'язані гетероцикли або гетероарили приєднані в положенні 1 азиридину, азетидину, піролу, піролідину, 2-піролін-3-піроліну, імідазолу, імідазолідину, 2-імідазоліну, 3-імідазоліну, піразолу, піразоліну, 2-піразоліну, 3-піразоліну, піперидину, піперазину, індолу, індоліну, 1Н-індазолу, в положенні 2 ізоіндолу або ізоіндоліну, положенні 4 морфоліну і положенні 9 карбазолу або β-карболіну.

Терміни "лікувати" і "лікування" відносяться як до терапевтичного лікування, так і профілактичним або превентивним заходам, при яких у об'єкта запобігають або уповільнюють (зменшують) небажані фізіологічні зміни або порушення, такі як розвиток або розповсюдження раку. Для цілей даного винаходу сприятливі або бажані клінічні результати включають, без обмеження, полегшення симптомів, зменшення ступеня захворювання, стабілізація (тобто не погіршення) стану хвороби, затримка або уповільнення прогресу захворювання, поліпшення або тимчасове полегшення стану захворювання і ремісію (часткову або повну), що як виявляються, так і не виявляються. "Лікування" може також означати продовження виживаності в порівнянні з очікуваним виживанням, при якому не одержують лікування. Ті, хто потребує лікування, включають тих, які вже мають стан або розлад, а також схильних до стану або розладу, або тих, у кого стан або розлад повинні запобігти.

Фраза "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки за даним винаходом, яка (i) лікує або запобігає конкретному захворюванню, стану або розладу, (ii) ослабляє, покращує або усуває один або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу, або (iii) запобігає або затримує початок одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу, описаного тут. У разі раку, терапевтично ефективна кількість лікарського засобу може зменшувати число ракових клітин; зменшувати розмір пухлини; інгібувати (тобто уповільнювати до деякої міри і переважно зупиняти) інфільтрацію ракових клітин в периферичні органи; інгібувати (тобто уповільнювати до деякої міри і переважно зупиняти) метастазування пухлини; пригнічувати, в деякій мірі, зростання пухлини та/або полегшувати до деякої міри один або більше симптомів, пов'язаних з раком. Залежно від ступеня, з яким лікарський засіб може запобігати зростанню та/або знищувати існуючі ракові клітини, вона може бути цитостатичною та/або цитотоксичною. У разі лікування раку ефективність може бути зміряна, наприклад, за допомогою оцінки часу до прогресу захворювання (TTP) та/або визначення ступеня відповіді (RR).

Термін "рак" відноситься до або описує фізіологічний стан у ссавців, який зазвичай характеризується нерегульованим клітинним зростанням. "Пухлина" включає одну або більше ракових клітин. Приклади раку включають, без обмеження, карциному, лімфому, бластоми, саркому і лейкомію або лімфоїдні злоякісні утворення. Конкретніше, приклади таких пухлин включають плоскоклітинний рак (наприклад, плоскоклітинний рак епітелію), рак легені, включаючи дрібноклітинний рак легені, недрібноклітинну карциному легені (NSCLC), аденокарциному легенів і плоскоклітинний рак легені, рак черевної порожнини, гепатоцелюлярний рак шлунку або рак шлунку, включаючи шлунково-кишковий рак, рак підшлункової залози, гліобластоми, рак шийки матки, рак яєчників, рак печінки, рак сечового міхура, гепатому, рак молочної залози, товстої кишки, рак прямої кишки, рак товстої і клубової кишок, карциному ендометрію або матки, карциному слинної залози, рак нирок, ренальний рак, рак простати, рак вульви, рак щитовидної залози, карциному печінки, анальну карциному, рак статевого члена, а також рак голови і шиї.

"Хіміотерапевтичні засіб" є хімічною сполукою, використовуваною для лікування раку, незалежно від механізму дії. Хіміотерапевтичні засоби включають наступні класи, без обмеження: алкілюючі агенти, антиметаболіти, веретенна отрута рослинних алкалоїдів, цитотоксичні/протипухлинні антибіотики, інгібітори топоізомерази, антитіла, фотосенсибілізатори та інгібітори кіназ. Хіміотерапевтичні засоби включають сполуки, використовувані в "цільовій терапії" і традиційній хіміотерапії. Приклади хіміотерапевтичних засобів включають: ерлотиніб (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Доцетаксел (Таксотер®, Sanofi-Aventis), 5-FU (фторурацил, 5-фторурацил, CAS № 51-21-8), гемцитабін (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS № 391210-10-9, Pfizer), цисплатин (цис-діамін, дихлорплатину (II), CAS № 15663-27-1), карбоплатин (CAS No 41575-94-4), паклітаксел таксол®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), трастузумаб (Герцептин®, Genentech), темозоломід (4-метил-5-оксо-2,3,4,6,8-пентазабіцикло[4.3.0]нону-2,7,9-триєн-9-карбоксамід, CAS № 85622-93-1, TEMODAR®, ТЕМОДАЛ®, Schering Plough), тамоксифен ((Z)-2-[4-(1,2-дифенілбут-1-еніл)феноксид]-N, N-диметилетанамін, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) і доксорубіцин (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD і рапаміцин.

Додаткові приклади хіміотерапевтичних засобів включають: оксалиплатин (Елоксатин®, Sanofi), бортезомібом (VELCADE®, Millennium Pharm), сутент (сунітиніб®, SU11248, Pfizer), летрозол (FEMARA®, Novartis), іматинібу мезилат (Gleevec®, Novartis), XL-518 (MEK інгібітор, Exelixis, WO 2007/ 044515), ARRY-886 (MEK інгібітор, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (інгібітор PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (інгібітор PI3K, Novartis), XL-147 (інгібітор PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), фулвестрант (Faslodex ®, AstraZeneca), лейковорин (фолієва кислота), рапаміцин (сиролімус, Rapamune ®, Wyeth), аналог рапаміцину, mTOR інгібітор, такий як еверолімус, MEK інгібітор (GDC-0973), Bcl-2 інгібітор, такий як навітоксакс, (ABT-263) або ABT-199), лапатиніб (Tykerb ®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафарніб (Capacar™, SCH 66336, Schering Plough), сорафеніб (Нексавар®, BAY43-9006, Bayer Labs), рефінитиніб (IRESSA®, AstraZeneca), іринотекан (CAMPOTOSAR ®, CPT-11, Pfizer), типіфарніб (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (вільна від кремофору), композиції наночастинок паклітакселу з інженерним альбуміном (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), вандетаніб (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), хлорамбуцил, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), темсиролімус (Torisel®, Wyeth), пазопаніб (GlaxoSmithKline), канфосфамід (TELCYTA®, Telik), тіотепу и циклофосфамід (CYTOXAN ®, NEOSAR ®); алкілсульфонати, такі як бусульфат, імпросульфат і піпосульфат; азириди, такі як бензодопа, карбоквон, метуредопа і уредопа; етиленіміни і метиламеламіни, включаючи алтретамін, триетиленмеламін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфорамід і триметилмеламін; ацетогеніни (зокрема булатацин і булатацинон); камптотексин (включаючи синтетичний аналог топотекан); бріостатин; калістатин, CC-1065 (включаючи його адозелезин, карзелезин і бізелезин синтетичні аналоги), кріптофіцини (зокрема, кріптофіцин 1 і кріптофіцин 8); доластатин; дуокарміцин (включаючи синтетичні аналоги, KW-2189 і CB1-TM1); елеутеробін; панкреатистатин; саркодиктін; спонгістатин; мустини, такі як хлорамбуцил, хломафазин, хлорфосфамід, естрамусти, іфосфамід, мехлоретамін, мехлоретамінохлорид, мехлоретамінохлорид, мельфалан, новембехін, фенестерин, преднімусти, трофосфамід, урамусти; нітрозосечовини, такі як кармусти, хлорозотоцин, фотемусти, ломусти, німусти і ранімусти; антибіотики, такі як енедіїнові антибіотики (наприклад, каліхеаміцин, каліхеаміцин гамма11, каліхеаміцин омега11 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); динеміцин, динеміцин А; бісфосфонати, такі як клодронат; еспераміцин; а також неокарцинонстатин хромомор і споріднені хромопротейнові хромофори енедіїнових антибіотиків), аклациномізини, актиноміцин, аутраміцин, азасерин, блеоміцини, кактиноміцин, карабіцин, каміноміцин, карцинофілін,

хромоміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, 6-діазо-5-оксо-L-норлейцин, морфоліно-доксорубіцин, ціаноморфолінодоксорубіцин, 2-піролінодоксорубіцин-доксорубіцин і деоксидоксорубіцин), епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, неморубіцин, марцеломіцин, мітоміцини, такі як мітоміцин С, мікофенолова кислота, ногаламіцин, олівоміцини, пепломіцин, порфіроміцин, пуроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, зіностатин, зорубіцин; антиметаболіти, такі як метотрексат і 5-фторурацил (5-ФУ), аналоги фолієвої кислоти, такі як деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурину, такі як флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін; аналоги піримідину, такі як анцитабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидеоксиуридин, доксифлуридин, еноцитабін, флоксуридин; андрогени, такі як калустерон, пропіонат дромостанолону, епітіостанол, мепітіостан, тестолактон; антиадренергетики, такі як аміноглютетимід, мітотан, трилостан; компенсатор фолієвої кислоти, такий як фолінова кислота; ацеглатон; альдофосфаміду глікозид; амінолевулінова кислота; енілурацил; амсакрин; бестрабуцил; бізантрен; едатраксат; дефофамін; демеколцин; діазиквон; ельформітин; ацетат еліптінію; епотилон; етоглуцид; нітрат галію; гідроксисечовина; лентінан; лонідаїнин; майтанзіноїди, такі як майтансин і ансамітоцини; мітогуазон; мітоксантрон; мопіданмол; нітраерин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; лозоксантрон; подофілінова кислота, 2-етилгідразид; прокарбазин; PSK® комплекс полісахаридів (JHS Natural Products, Eugene, OR); разоксан; різоксин; сизофіран; спірогерманій; тенуазонову кислоту; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриетиламін; трихотечени (особливо Т-2 токсин, веракурин А, рорідин А і ангуїдин); уретан; віндезин; дакарбазин; маномустин; мітобронітол; мітолактон; піпоброман; гацитозин; арабінозид ("Ara-C"); циклофосфамід; тіотепа; 6-тіогуанін, меркаптопурин, метотрексат; аналоги платини, такі як цисплатин і карбоплатин; вінбластин; етопозид (VP-16); іфосфамід; мітоксантрон; вінкрістин; вінорельбін (Navelbine®); новантрон; теніпозид; едатрексат; даунорубіцин, аміноптерин; капецитабін (XELODA®, Roche); ібандронат, CPT-11; інгібітор топоізомерази RFS 2000; дифторметилорнітин (ДМФО); ретиноїди, такі як ретиноева кислота та їх фармацевтично прийнятні солі, кислоти і похідні будь-якого з вказаних вище.

Також включеними у визначення "хіміотерапевтичний агент" є: (i) анти-гормональні препарати, які діють, регулюючи або інгібуючи дію гормонів на пухлині, такі як антиестроген і селективні модулятори рецептора естрогену (СМРЕ), включаючи, наприклад, тамоксифен (зокрема NOLVADEX®; тамоксифену цитрат), ралоксифен, дролоксифен, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон і FARESTON® (цитрат тореміфіну), (ii), інгібітори ароматази, які інгібують фермент ароматазу, регулюючи вироблення естрогену в надниркових залозах, таких як, наприклад, 4 (5)-імідазоли, аміноглютетимід, MEGASE® (мегестролацетат), аромазину® (екземестан, Pfizer), форместатин, фадрозол, RIVISOR® (ворозол), FEMARA® (летрозол; Novartis) і Аримідекс® (анастрозол; AstraZeneca), (iii), антиандрогени, такі як флутамід, нілутамід, бікалутамід, лейпролід і гозерелін, а також троксациабін (1,3-діоксолан нуклеозид цитозиновий аналог), (iv), інгібітори протейнази, такі як інгібітори MEK (WO2007/044515); (v) інгібітори ліпідкінази; (vi) антисмислові олігонуклеотиди, зокрема ті, що інгібують експресію генів сигнальних шляхів, залучених в абераційну проліферацію клітин, наприклад, PKC-альфа, Ralf і H-Ras, такі як облімерсен (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) рибозими, такі як інгібітори експресії VEGF (наприклад, ANGIOZYME®) і інгібітори експресії HER2, (viii), вакцини, такі як вакцини генної терапії, наприклад, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® і VAXID®; Пролекін® p1L-2; інгібітори топоізомерази-I, такі як LURTOTECAN®; абарелікс® gmRH; (ix) антиангіогенні агенти, такі як бевацизумаб (Avastin®, Genentech), та їх фармацевтично прийнятні солі, кислоти і похідні будь-якого з вказаних вище.

Також включені у визначення "хіміотерапевтичний засіб" терапевтичні антитіла, такі як алемтузумаб (Campath), бевацизумаб (Avastin®, Genentech), цетуксимаб (ERBITUX®, Imclone); панітумумаб (Vectibix®, Amgen), ритуксимаб (RITUXAN®, Genentech / Biogen Idec), пертузумаб (OMNITARG™, 2C4, Genentech), трастузумаб (Герцептин®, Genentech) і тозитумомаб (Vexha, Corixa).

Гуманізовані моноклональні антитіла з терапевтичним потенціалом в якості хіміотерапевтичних засобів в комбінації із сполуками Формули I за винаходом, включають: алемтузумаб, аполізумаб, аселізумаб, атлізумаб, бапінейзумаб, бевацизумаб, біватузумаб, мертансин, кантузумаб мертансин, седелізумаб, цертолізумаб пегол, цидфузитузумаб, цидтузумаб, даклізумаб, екулізумаб, ефалізумаб, епратузумаб, ерлізумаб, фелвізумаб, фонтолізумаб, гемтузумаб озогаміцин, інотузумаб озогаміцин, іпілімумаб, лабетузумаб, лебрикізумаб, линтузумаб, матузумаб, меполізумаб, мотавізумаб, мотовізумаб, наталізумаб, німотузумаб, ноловізумаб, нумавізумаб, окрелізумаб, омалізумаб, палівізумаб, пасколізумаб, пекфузитузумаб, пектузумаб, пертузумаб, пекселізумаб, ралівізумаб, ранібізумаб, реслівізумаб,

реслізумаб, ресивізумаб, ровелізумаб, руплізумаб, сибротузумаб, сиплізумаб, сонтузумаб, такатузумаб, тетраксетан, тадоцизумаб, талізумаб, тефібазумаб, тоцилізумаб, торалізумаб, трастузумаб, тукутузумаб, цельмолейкін, токузітузумаб, умавізумаб, уртоксазумаб і візілізумаб.

"Метаболіт" є продуктом, продуктованим в організмі із специфічної сполуки або її солі.

5 Метаболіти сполук можуть бути ідентифіковані з використанням звичайних методів, відомих в рівні техніки, при цьому їх активність визначалася з використанням тестів, які, наприклад, описані в даному винаході. Такі продукти можуть утворюватися в результаті окислення, відновлення, гідролізу, амідування, дезамідування, етерифікації, деетерифікації, ферментативного розщеплювання і т. д. введеної сполуки. Відповідно, даний винахід включає

10 метаболіти сполук Формули I за даним винаходом, включаючи сполуки, утворені в результаті процесу, включаючи контактування сполуки даного винаходу із ссавцем протягом часу, достатнім для утворення її метаболічного продукту.

Термін "листок-вкладиш" використовується для позначення інструкції, включеної перед продажем в упаковку з терапевтичним продуктом, який містить інформацію про свідчення,

15 використання, дози, введення, протипоказання та/або попередження щодо використання такого терапевтичного продукту.

Термін "хіральний" означає молекули, які мають властивість нездатності накладення дзеркальних партнерів, при цьому термін "ахіральний" позначає молекули, які є такими, що накладаються на їх партнерів в дзеркальному відображенні.

20 Термін "стереоізомери" відноситься до сполук, які мають ідентичний хімічний склад, але розрізняються положенням їх атомів або груп в просторі.

"Діастереомер" відноситься до стереоізомера з двома і більше центрами хіральності, при цьому їх молекули не є дзеркальними відображеннями один одного. Діастереомери мають різні фізичні властивості, наприклад, температуру плавлення, точку кипіння, спектральні властивості

25 і реакційні здатність. Суміші діастереомерів можуть бути розділені аналітичними методами з високим дозволом, такими як кристалізація, електрофорез і хроматографія.

"Енантіомери" відносяться до двох стереоізомерів сполук, які не є взаємонакладеними дзеркальними відображеннями один одного.

Стереохімічні визначення і угоди, використовувані в даному винаході, головним чином узяті з S. P. Parker, Ed., McGraw-hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-hill Book Company, New York; і Eliel, E. і Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Сполуки за даним винаходом можуть містити центри асиметрії або хіральності і, таким чином, існувати у вигляді різних стереоізомерних форм. Мається на увазі, що всі стереоізомерні форми сполук даного винаходу, включаючи, але не обмежуючись,

35 діастереомери, енантіомери і атропізомери, також як і їх суміші, такі як рацемічні суміші, є частиною даного винаходу. Багато органічних сполук існують у вигляді оптично активних форм, тобто вони мають здатність обертати площину плоско-поляризованого світла. У описі оптично активних сполук використовуються префікси D і L, або R і S для позначення абсолютних конфігурацій молекул навколо їх хіального(их) центру(ів). Префікси d і l або (+) і (-) вживаються

40 для позначення знаку обертання плоско-поляризованого світла сполукою, де (-) або 1 означають, що сполука є лівообертальною. Сполука з префіксом (+) або d є правообертальною. Для даних хімічних структур ці стереоізомери ідентичні, за винятком того, що вони є дзеркальними відображеннями один одного. Певні стереоізомери також можуть бути названі як енантіомери, і суміш таких ізомерів часто називають сумішшю енантіомерів. Суміш із співвідношенням енантіомерів 50:50 називається рацемічною сумішшю або рацематом, яка може утворюватися у разі нестереоселективності або нестереоспецифічності хімічної реакції або процесу. Терміни "рацемічна суміш" і "рацемат" означають оптично неактивну еквімолярну суміш двох видів енантіомерів. Енантіомери можуть бути виділені з рацемічної суміші за допомогою хіральних способів розділення, таких як надкритична рідинна хроматографія (НКРХ).

50 Привласнення конфігурації в хіральних центрах у розділених енантіомерів може бути попереднім, і показано в структурних формулах таблиці 1 для ілюстративних цілей, тоді як для визначення стереохімії потребує, наприклад, рентгенівських кристалографічних даних.

Термін "таутомер" або "таутомерна форма" відноситься до структурних ізомерів з різною енергією, які є взаємоперехідними один в одний через низькоенергетичний бар'єр. Наприклад,

55 протонні таутомери (також відомі як прототропні таутомери) включають інтерконверсію через міграцію протона, таку як кето-енольна або імін-енамінна ізомеризація. Валентні таутомери охоплюють взаємоперетворення шляхом реорганізації деяких зв'язуючих електронів.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" позначає солі, які не є біологічно або іншим чином небажаними. Фармацевтично прийнятні солі включають кислотно-адитивні солі, а також

60 основно-адитивні солі. Фраза "фармацевтично прийнятний" означає, що речовина або

композиція повинні бути сумісними хімічно та/або токсикологічно з іншими інгредієнтами, складовими композиції та/або ссавцям, що піддаються лікуванню.

Термін "фармацевтично прийнятна кислотна-адитивна сіль" означає ті фармацевтично прийнятні солі, які утворені з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, вугільна кислота, фосфорна кислота, і органічними кислотами, вибраними з аліфатичних, циклоаліфатичних, ароматичних, араліфатичних, гетероциклічних, карбонових і сульфонових органічних кислот, таких як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, глюконова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, малеїнова кислота, янтарна кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, аспарагінова кислота, аскорбінова кислота, глутамінова кислота, антранілова кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдалева кислота, ембонова кислота, фенілоцтова кислота, метансульфонова кислота, "мезилат", етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота і саліцилова кислота.

Термін "фармацевтично прийнятна основно-адитивна сіль" означає ті фармацевтично прийнятні солі, які утворені з органічною або неорганічною основою. Приклади прийнятних неорганічних основ, включають солі натрію, калію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю і алюмінію. Солі, одержані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічних амінів і основних іонообмінних смол, таких як ізопропіламін-, триметиламін-, діетиламін-, триетиламін-, трипропіламін-, етаноламін-, 2-діетиламіноетанол-, триметамін-, дициклогексиламін-, лізин-, аргінін-, гістидин-, кофеїн-, прокаїн-, гідрабамін-, холін-, бетаїн-, етилендіамін-, глюкозамін-, метилглюкамін-, теобромін-, пурин-, піперазин-, піперидин-, N-етилпіперидин-, і поліамінові смоли.

"Сольват" означає асоціацію або комплекс одної або більше молекул розчинника і сполуки за винаходом. Приклади розчинників, які можуть утворювати сольвати, включають, не обмежуючись, воду, ізопропанол, етанол, метанол, ДМСО, етилацетат, оцтову кислоту і етаноламін. Термін "гідрат" позначає комплекс, в якому молекулою розчинника є вода.

Термін "EC₅₀" є половиною максимальної ефективної концентрації і позначає концентрацію в плазмі конкретної сполуки, необхідної для одержання 50 % від максимуму конкретного ефекту *in vivo*.

Термін "K_i" є константою інгібування і означає абсолютну спорідненість зв'язування конкретного інгібітора з рецептором. Вона вимірюється за допомогою аналізу конкурентного зв'язування і дорівнює концентрації, при якій специфічний інгібітор займатиме 50 % рецепторів, за відсутності конкуруючого ліганда (наприклад, радіоактивний ліганд). Значення K_i можуть бути перетворені логарифмічно в рK значення (-logK_i), для яких більш високі значення указують експоненціально велику ефективність.

Термін "IC₅₀" є половиною максимальної інгібуючої концентрації і означає концентрацію конкретної сполуки, необхідної для одержання 50 %-ного інгібування біологічного процесу *in vitro*. Значення IC₅₀ можуть бути логарифмічно перетворені в pIC₅₀ значення (-logIC₅₀), для яких більш високі значення вказують на експоненціально велику ефективність. Значення IC₅₀ не є абсолютним значенням, а залежить від умов експерименту, наприклад, концентрацій. Значення IC₅₀ може бути перетворене в абсолютну константу інгібування (K_i), використовуючи рівняння Ченга-Пруссоффа (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099).

Терміни "сполука даного винаходу", і "сполуки за даним винаходом", і "сполуки формули I" включають сполуки формули I та їх стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери, сольвати, метаболіти і фармацевтично прийнятні солі і проліки.

Всі формули або структури, наведені тут, включаючи сполуки формули I, також призначені для позначення гідратів, сольватів і поліморфних форм таких сполук та їх сумішей.

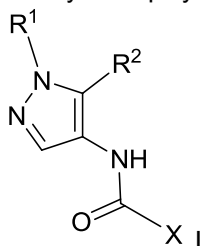
Всі формули або структури, наведені тут, включаючи сполуки формули I, призначені як для позначення мічених ізотопами форм сполук, так і для немічених форм. Мічені ізотопами сполуки мають структури, представлені формулами, приведеними тут, за виключенням того, що один або більше атомів замінені атомами, що мають вибрану атомну масу або масове число. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки за винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як, без обмеження, 2H (дейтерій, D) 3H (трій, T), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl і 125I. Різні мічені ізотопами сполуки за даним винаходом, наприклад ті, в які включені радіоактивні ізотопи, такі як 3H, 13C і 14C входять в об'єм даного винаходу. Такі мічені ізотопами сполуки можуть бути корисні при дослідженнях метаболізму, дослідженнях кінетики реакцій, методах детекції або візуалізації, таких як позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) або однофотонна емісійна комп'ютерна

томографія (ОФЕКТ), включаючи аналіз розподілу ліків або субстратів в тканинах, або при радіоакційному лікуванні пацієнтів. Мічені або заміщені дейтерієм терапевтичні сполуки за винаходом можуть мати покращені DMPK (метаболізм і фармакокінетика лікарського засобу) властивості, по відношенню до розподілу, метаболізму і екскреції (ADME). Заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, може давати певні терапевтичні переваги в результаті більшої метаболічної стабільності, наприклад, збільшений в природних умовах період напіврозпаду або понижене дозування. ^{18}F -мічена сполука може бути корисною для ПЕТ або ОФЕКТ досліджень. Мічені ізотопами сполуки за даним винаходом та їх проліки можуть бути одержані шляхом проведення техніки, описаної в схемах і в прикладах та препаратах, даних нижче, заміною на легко доступний мічений ізотопом реагент неміченого ізотопом реагенту. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, зокрема, дейтерієм (тобто ^2H або D), може давати певні терапевтичні переваги в результаті більшої метаболічної стабільності, наприклад, збільшений в природних умовах період напіврозпаду або зниження вимог дозування або поліпшення терапевтичного індексу. Необхідно розуміти, що дейтерій в цьому контексті розглядається як заступник в сполучі формули (I). Концентрація такого важкого ізотопу, зокрема, дейтерію, може визначатися фактором ізотопного збагачення. У сполуках за даним винаходом будь-який атом, спеціально не вказаний як конкретний ізотоп, призначений для позначення будь-якого стабільного ізотопу атома. Якщо не вказане інше, коли радикал позначений спеціально як "H" або "водень", радикал розуміється як водень з його ізотопним складом природного складу. Відповідно, в сполуках за даним винаходом будь-який атом спеціально позначений як дейтерій (D) призначений для позначення дейтерію.

ЦИКЛІЧНІ ЕФІРИ ПІРАЗОЛ-4-ІЛ-ГЕТЕРОЦИКЛІЛ-КАРБОКСАМІДНИХ СПОЛУК

У даному винаході запропоновані циклічні ефіри піразол-4-іл-гетероцикліл-карбоксамідних сполук Формули I, включаючи Формули Ia-i, та їх фармацевтично прийнятні композиції, які є теоретично корисними при лікуванні захворювань, станів та/або розладів, модульованих Ріп кіназами.

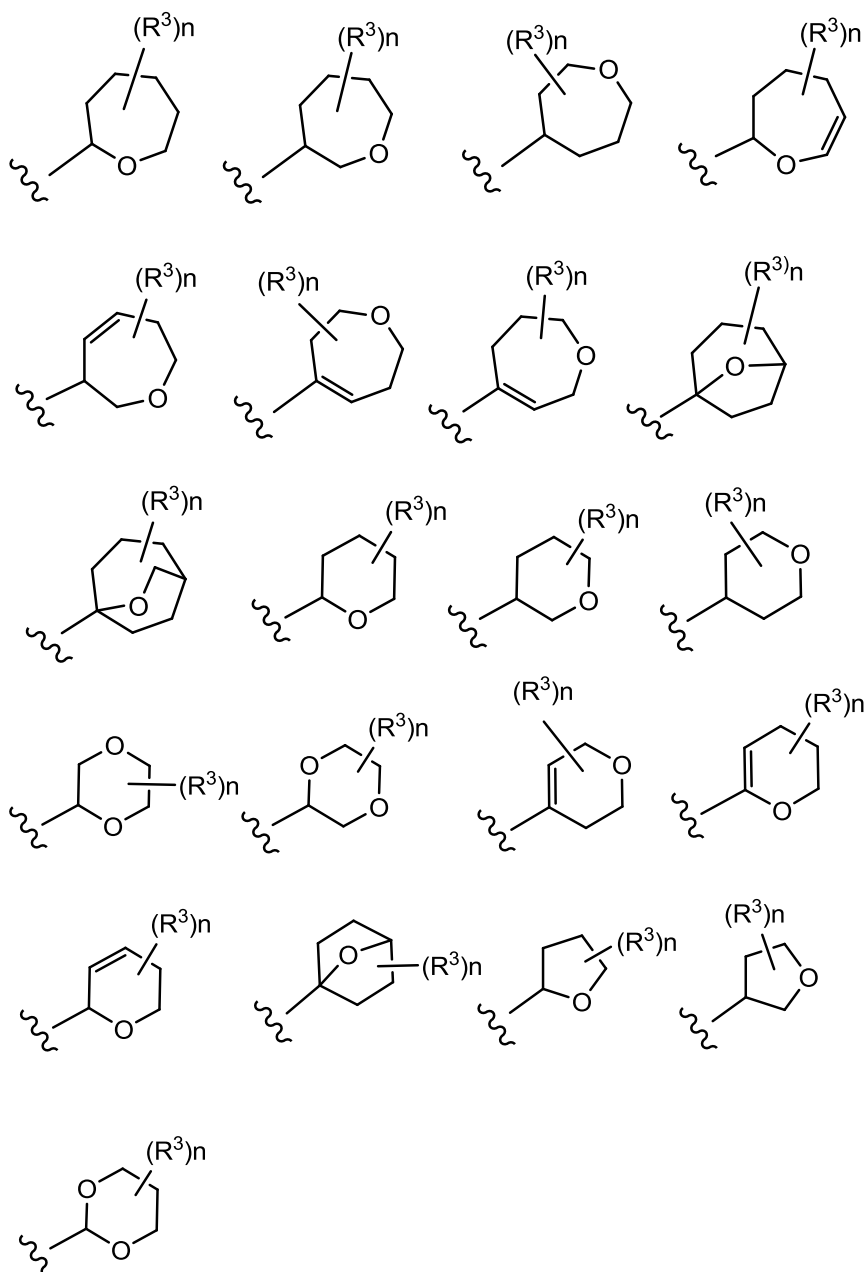
Сполуки Формули I мають наступну структуру:



та їх стереоізмери, геометричні ізомери, таутомери або фармацевтично прийнятні солі, де:

R^1 вибран з H, $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ алкілу, $\text{C}_2\text{--C}_{12}$ алкенілу, $\text{C}_2\text{--C}_{12}$ алкінілу, $\text{C}_6\text{--C}_{20}$ арилу, $\text{C}_3\text{--C}_{12}$ карбоциклілу, $\text{C}_2\text{--C}_{20}$ гетероциклілу, $\text{C}_1\text{--C}_{20}$ гетероарилу, і $-(\text{C}_1\text{--C}_{12}\text{алкілен})-(\text{C}_2\text{--C}_{20}\text{гетероциклілу})$;

R^2 вибран із структур:



де хвиляста лінія позначає місце приєднання;

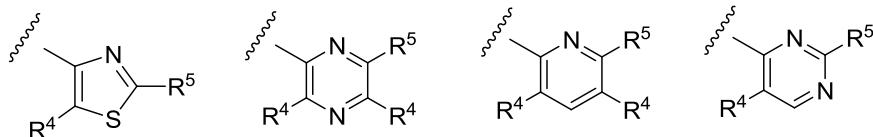
- R^3 незалежно вибраний з F, Cl, Br, I, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 5 $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{NH}_2$,
 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$,
 10 $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCOCH}_3$,
 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, азетидинілу,
 15 азепанілу, оксетанілу, оксетан-3-ілметиламіно, (3-метилоксетан-3-іл)метиламіно, піролідинілу,
 піперазинілу, піперидинілу, (піперидин-4-іл)етилу, піранілу, (піперидин-4-ілметилу),
 морфолінометилу, і морфоліно;

або де дві гемінальні групи R^3 вибрані з циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, піролідинілу, азетидинілу, азепанілу, оксетанілу, піролідинілу, піперазинілу, або піперидинілового кільця, де спірокільце можливо заміщене однією або більше групами,
 20 незалежно вибраними з $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, і $-\text{CF}_3$;

або де дві суміжні групи R^3 утворюють п'ятичленне або шестичленне гетероциклічне конденсоване кільце, де гетероциклічне конденсоване кільце можливо заміщене однією або більше групами, незалежно вибраними з $-F$, $-OH$, $=O$, $-CH_3$, $-NH_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, і $-CF_3$;

5 n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, або 6;

X вибраний із структур:



де хвиляста лінія позначає місце приєднання;

R^4 незалежно позначає H, F, $-CH_3$, або $-NH_2$; і

10 R^5 вибраний з H, Cl, Br, C_1-C_{12} алкілу, $-O-(C_1-C_{12}$ алкілу), $-(C_1-C_{12}$ алкілен) $-(C_3-C_{12}$ карбоциклілу), $-(C_1-C_{12}$ алкілен) $-(C_2-C_{20}$ гетероциклілу), $-(C_2-C_8$ алкенілен) $-(C_3-C_{12}$ карбоциклілу), $-(C_2-C_8$ алкенілен) $-(C_2-C_{20}$ гетероциклілу), C_6-C_{20} арилу, $-(C_6-C_{20}$ арилен) $-(C_2-C_{20}$ гетероциклілу), $-(C_6-C_{20}$ арилен) $-(C_6-C_{20}$ арилену), $-(C_6-C_{20}$ арилен) $-(C_1-C_{12}$ алкілен) $-(C_2-C_{20}$ гетероциклілу), $-(C_6-C_{20}$ арилен) $-O-(C_2-C_{20}$ гетероциклілу), $-(C_6-C_{20}$ арилен) $-O-(C_1-C_{12}$ алкілу), C_3-C_{12} карбоциклілу, C_2-C_{20} гетероциклілу, C_1-C_{20} гетероарилу, $-(C_1-C_{20}$ гетероарил) $-(C_2-C_{20}$ гетероциклілу), і $-(C_1-C_{20}$ гетероарил) $-(C_1-C_{12}$ алкілу); де алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, карбоцикліл, гетероцикліл, арил, і гетероарил можливо заміщені

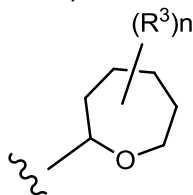
15 одною або більше групами, незалежно вибраними з F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CHCH_2NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_2OH)_2$, $-C(CH_2OH)_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-COCH(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-COCH(OH)CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-N(CH_3)COCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, азетидинілу, азелпанілу, оксетанілу, феноілу, піролідинілу, піперазинілу, піперидинілу, (піперидин-4-іл)етилу, піранілу, (піперидин-4-ілметилу), морфолінометилу, і морфоліно.

20

25

Ілюстративні втілення сполук Формули I включають ті, в яких R^1 позначає H, C_1-C_{12} алкіл, включаючи $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CHF_2$, і $-CH_2CF_3$, C_3-C_{12} карбоцикліл, або $-(C_1-C_{12}$ алкілен) $-(C_2-C_{20}$ гетероцикліл), включаючи оксетан-3-ілметил.

Ілюстративні втілення сполук Формули I включають ті, в яких R^2 має структуру:



Ілюстративні втілення сполук Формули I включають ті, в яких R^3 незалежно вибраний з F, Cl, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CHF_2$, $-NHCH_2CF_3$, $-CH_2NHCH_3$, и $-OCH_3$; і n дорівнює 1, 2, або 3.

35

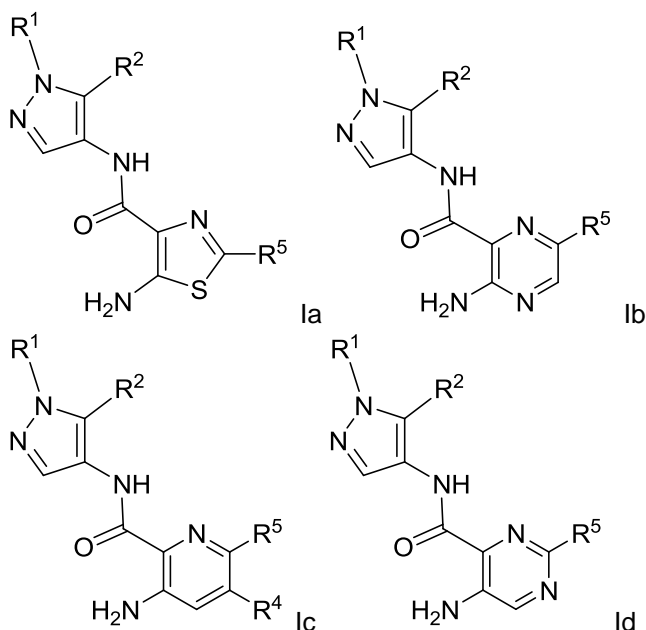
Ілюстративні втілення сполук Формули I включають ті, в яких R^4 позначає $-NH_2$.

В окремих втіленнях Формули R^4 позначає $-H$.

Ілюстративні втілення сполук Формули I включають ті, в яких R^5 позначає C_6-C_{20} арил, включаючи феноіл, заміщений одним або більше F.

40

Ілюстративні втілення сполук Формули I включають структури Формули Ia-d:



БІОЛОГІЧНЕ ТЕСТУВАННЯ

Визначення дії сполук Формули I відносно Pim кінрази можливо декількома прямими і непрямими способами детекції. Деякі сполуки за винаходом, описані тут, досліджувалися на їх активність зв'язування з Pim кіназою, включаючи ізоформи Pim-1, Pim-2, і Pim-3, (Приклад 901) і активність *in vitro* проти пухлинних клітин (Приклад 902). Деякі сполуки за даним винаходом мали IC₅₀ значення активності зв'язування з Pim менше ніж приблизно 1 мікромоль (мкМ). Деякі сполуки даного винаходу мають значення EC₅₀ відносно пухлинної, заснованої на клітинах, активності менше ніж 1 мікромоль (мкМ). Наприклад, проти клітинної лінії BAF3, мишиної інтерлейкін-3 залежної про-B клітинної лінії, вживаної як модельна система для оцінки ефективності і нижче стоячого сигналіngu кіназних онкогенів ("Ba/F3 cells and their use in kinase drug discovery", Warmuth, M, et al, (January 2007) Current Opinion in Oncology, Vol 19(1):55-60), і проти MM1.S, клітинної лінії множинної мієломи, вживаної як модельна система для оцінки ефективності інгібіторів Pim при лікуванні пацієнтів з множинною мієломою (Greenstein et al (2003) Exper. Hematol. 31(4):271-282).

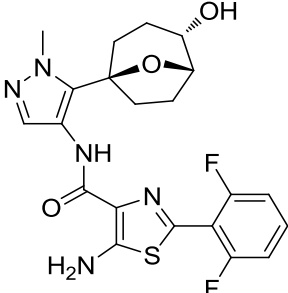
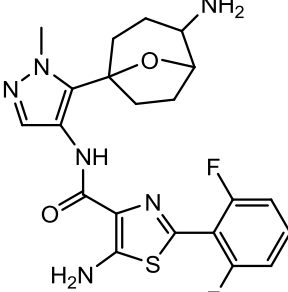
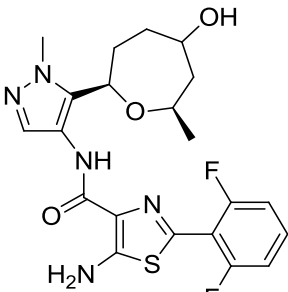
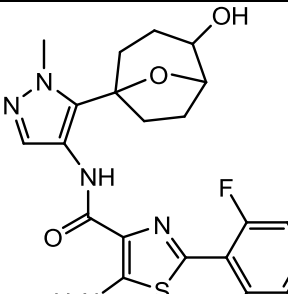
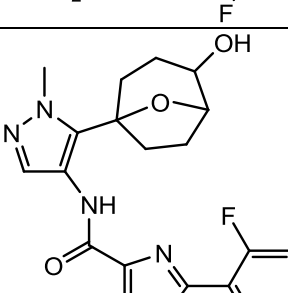
Сполуки Формули I, що мають значення Ki/IC₅₀/EC₅₀ менше ніж 1 мкМ за даними тестування, описаного в Прикладі 901 і 902, можуть бути терапевтично корисні як інгібітори Pim кінрази (Pim-1, Pim-2 та/або Pim-3).

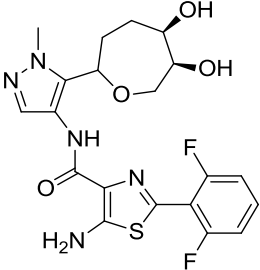
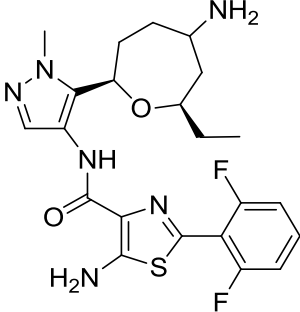
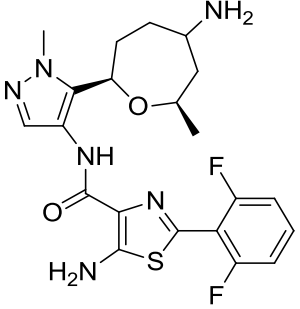
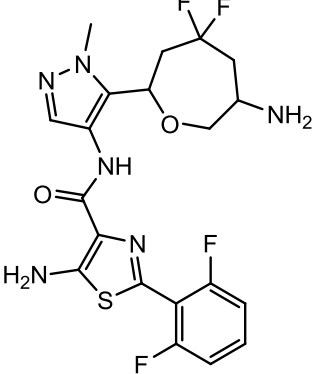
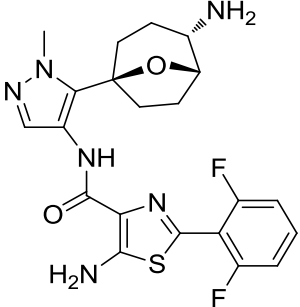
hERG (the human Ether-a-go-go-related Gene) є геном (KCNH2), який кодує білок, відомий як , альфа субодинаця калієвого іонного каналу. Цей іонний канал (який іноді позначається як просто 'hERG') найбільш відомий через його внесок в електричну активність серця, яка контролює серцевбиття (тобто, канал hERG опосередковує реполяризацію струму I_{Kr} в потенціалі дії серцевого м'яза). Коли ця здатність каналу пропускати електричний струм через клітинну мембрану інгібується або знижується як через застосування ліків, так і через рідкісні мутації в деяких сімействах (Hedley PL et al. (2009) Human Mutation 30 (11): 1486-511), це може привести до потенційно смертельного захворювання, названого синдром подовженого QT; ряд клінічно успішних лікарських препаратів на ринку мають тенденцію інгібувати hERG, і утворюють відповідний ризик раптової смерті, як побічний ефект, що робить інгібування hERG важливою "противоціллю", яку необхідно уникнути в процесі розробки ліків (Sanguinetti MC, Tristani-firouzi M (March 2006) Nature 440(7083): 463-9). hERG також асоційований з модуляцією функцій деяких клітин в нервовій системі (Chiesa N et al (June 1997) J. Physiol. (Lond.). 501 (Pt 2) (2): 313-8; Overholt JL, et al (2000) Adv. Exp. Med. Biol. 475: 241-8) і з виникненням і підтримкою пухлиноподібних властивостей в лейкозних клітинах. hERG аналіз проводився відповідно до Прикладу 903.

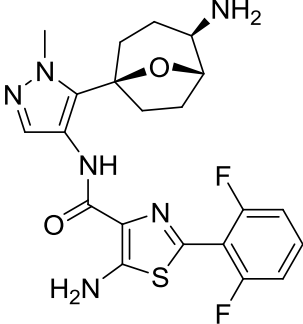
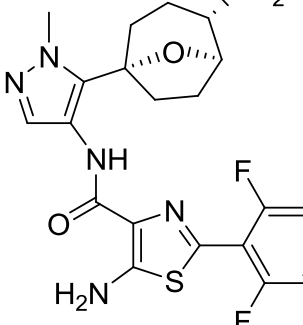
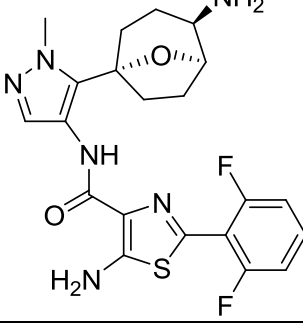
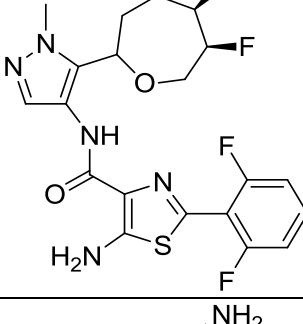
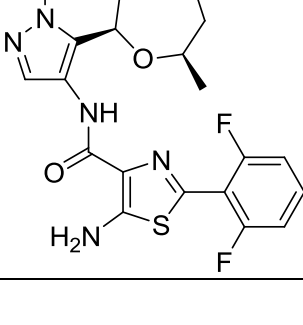
Типові сполуки Формули I в Таблицях 1a, 1b і 1c були одержані, охарактеризовані і протестовані відносно інгібування Pim кінрази відповідно до способів даного винаходу, і мають наступні структури і відповідні назви (Chembiodraw Ultra, Version 11.0, Cambridgesoft Corp., Cambridge MA). Деякі сполуки з хіральними атомами в Таблиці 1 не були повністю охарактеризовані, наприклад, до стереохімії. Попередній розподіл стереохімії або стереохімічного відношення до інших груп може бути зображене в структурних формулах. Способи розділення стереоізомерів і дані характеристики наведені в Прикладах

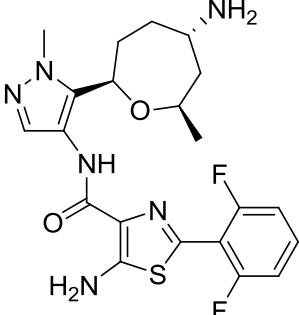
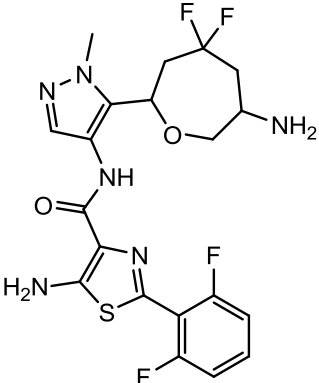
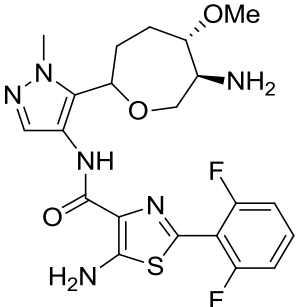
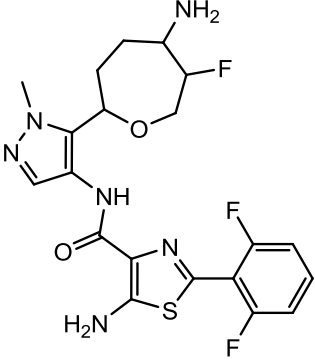
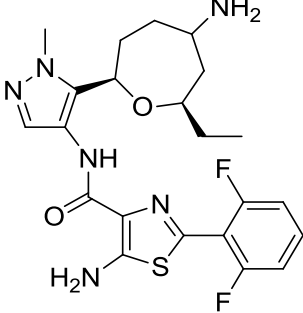
Таблиця 1а

№.	Структура	Назва за ІЮПАК	PIM1 LCЗК (КІ) мкМ
101		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід	0.000485
102		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-(3,4-дигідро-2H-піран-6-іл)-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід	0.000408
103		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-(2-метокситетрагідропіран-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід	0.000209
104		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(1-метил-5-тетрагідропіран-2-іл-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000424
105		5-аміно-2-(3-фтор-2-піридил)-N-[5-(2-метокситетрагідропіран-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід	0.000118

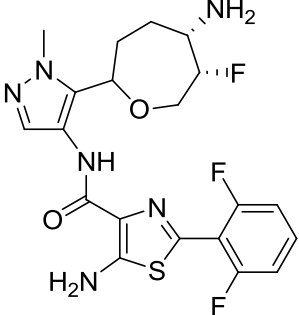
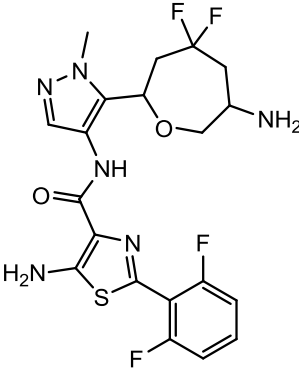
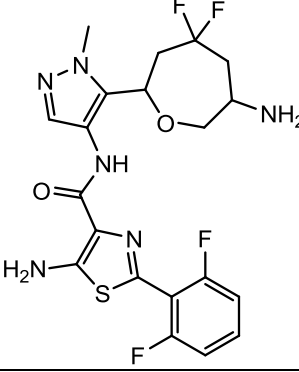
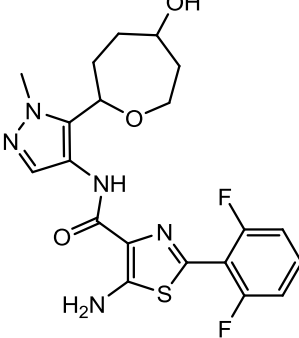
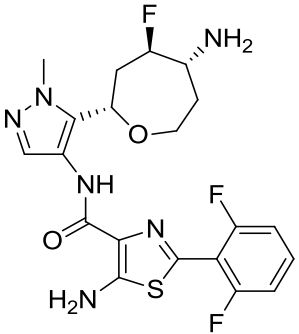
106		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(5-((1S, 4S, 5S)-4-гідрокси-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000032
107		5-аміно-N-[5-(2-аміно-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000008
108		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(5-((2R, 7R)-5-гідрокси-7-метилокsepан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000049
109		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-(2-гідрокси-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-іл)-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід	0.000034
110		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-(2-гідрокси-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-іл)-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід	0.000017

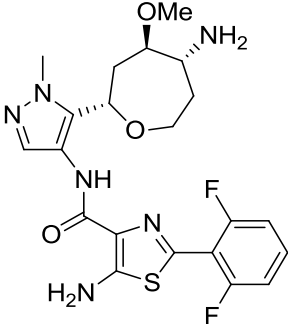
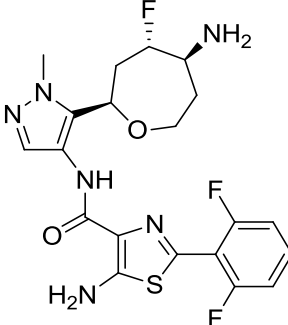
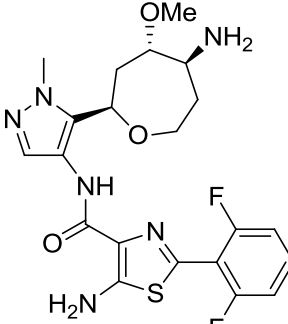
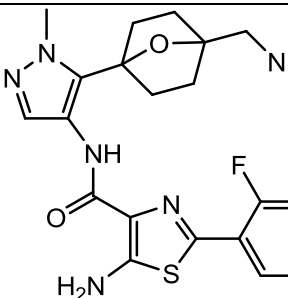
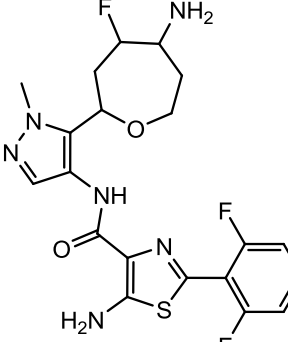
111		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(5-((5R, 6S)-5,6-дигідроксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000425
112		5-аміно-N-(5-((2R, 7R)-5-аміно-7-етил-2-оксо-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000502
113		5-аміно-N-(5-((2R, 7R)-5-аміно-7-метилоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000019
114		5-аміно-N-[5-(6-аміно-4,4-дифтор-оксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000032
115		5-аміно-N-(5-((1S, 4S, 5S)-4-аміно-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000006

116		5-аміно-N-(5-((1S, 4R, 5S)-4-аміно-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000072
117		5-аміно-N-(5-((1R, 4S, 5R)-4-аміно-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000002
118		5-аміно-N-(5-((1R, 4R, 5R)-4-аміно-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000009
119		5-аміно-N-(5-((5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000021
120		5-аміно-N-(5-((2R, 5R, 7R)-5-аміно-7-метилоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000081

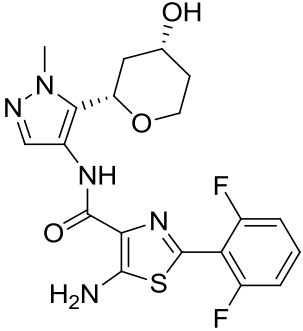
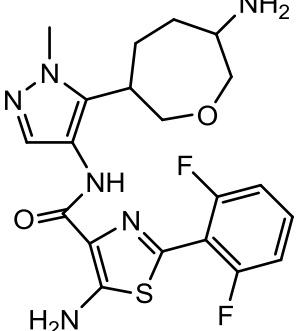
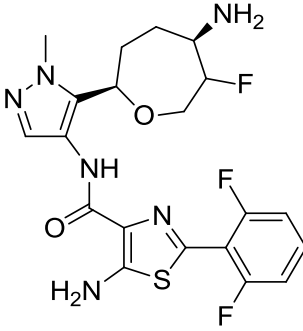
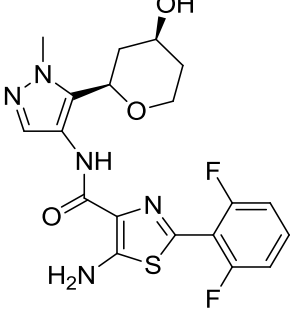
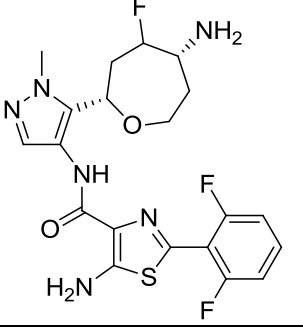
121		5-аміно-N-(5-((2R, 5S, 7R)-5-аміно-7-метилоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000003
122		5-аміно-N-[5-(6-аміно-4,4-дифтор-оксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000014
123		5-аміно-N-(5-((5S, 6S)-6-аміно-5-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000125
124		5-аміно-N-[5-(5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000015
125		5-аміно-N-(5-((2R, 7R)-5-аміно-7-етилоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.0035

126		5-аміно-N-(5-((5R, 6S)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000026
127		5-аміно-N-(5-((4R, 5R)-4-аміно-5-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000112
128		5-аміно-N-(5-((5S, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000476
129		5-аміно-N-(5-((5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000006
130		5-аміно-N-(5-((4S, 5S)-4-аміно-5-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000358

131		5-аміно-N-(5-((5S, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00027
132		5-аміно-N-[5-(6-аміно-4,4-дифтороксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000014
133		5-аміно-N-[5-(6-аміно-4,4-дифтороксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000076
134		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-(5-гідроксиксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід	0.000054
135		5-аміно-N-[5-(5-аміно-4-фтороксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00001

136		5-аміно-N-(5-((2S, 4R, 5R)-5-аміно-4-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000057
137		5-аміно-N-(5-((2R, 4S, 5S)-5-аміно-4-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000099
138		5-аміно-N-(5-((2R, 4S, 5S)-5-аміно-4-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00187
139		5-аміно-N-[5-[1-(амінометил)-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-4-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000053
140		5-аміно-N-(5-(5-аміно-4-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000469

141		5-аміно-N-((5R, 4R)-4-аміно-5-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00007
142		5-аміно-N-[5-(4-аміно-5-гідрокси-3,5-диметил-тетрагідропіран-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000441
143		5-аміно-N-[5-(6-амінооксепан-3-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000194
144		5-аміно-N-[5-(6-амінооксепан-3-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00145
145		5-аміно-N-[5-[6-аміно-5-фтороксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000351

146		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(5-((2S, 4R)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000095
147		5-аміно-N-[5-(6-амінооксепан-3-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000141
148		5-аміно-N-[5-[5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000079
149		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(5-((2R, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000174
150		5-аміно-N-[5-[(2S, 5R)-5-аміно-4-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000105

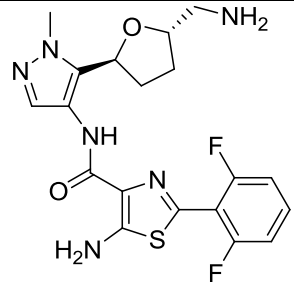
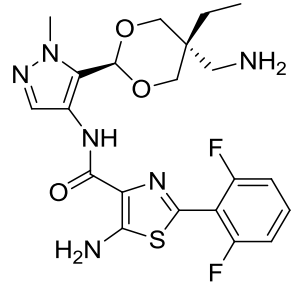
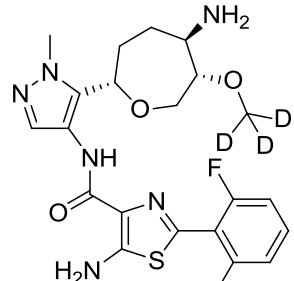
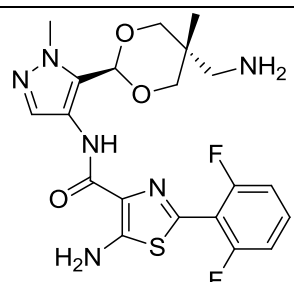
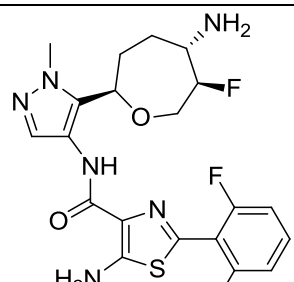
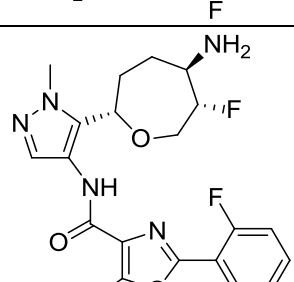
151		5-аміно-N-[5-[(2R, 5S)-5-аміно-4-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000068
152		5-аміно-N-[5-[(5-аміно-6,6-дифтор-оксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000031
153		5-аміно-N-[5-[(2R, 5S, 6S)-6-аміно-5-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000114
154		5-аміно-N-[5-[(2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.0000080
155		5-аміно-N-[5-[5-(амінометил)тетрагідрофуран-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000104

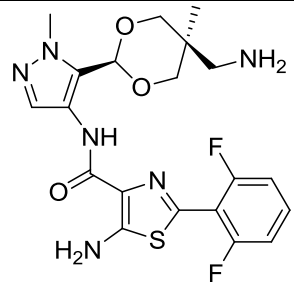
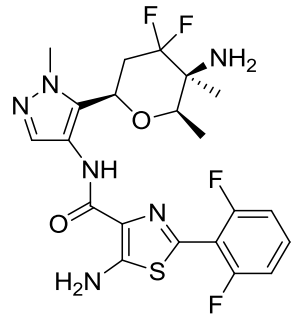
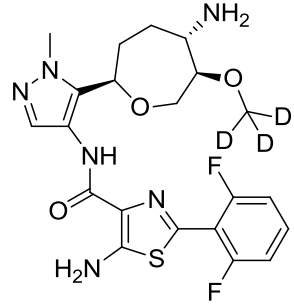
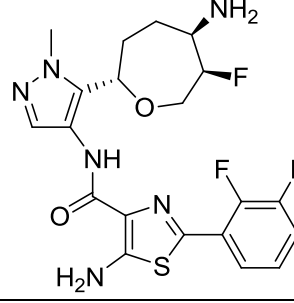
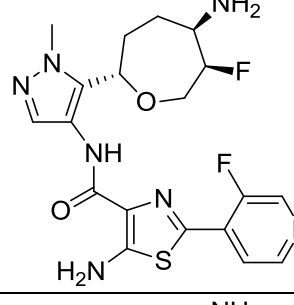
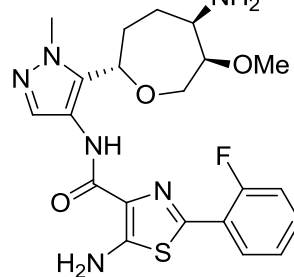
Таблиця 1b

№	Структура	Назва за ІЮПАК	PIM1 LCЗК (КІ) мкМ
156		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000107
157		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-(трифторметокси)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000965
158		аміно-N-[5-[4-амінотетрагідропіран-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000032
159		5-аміно-N-[5-[(2R, 4S)-4-амінотетрагідропіран-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000019

160		5-аміно-N-[5-[(2S, 4R)-4-амінотетрагідропіран-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000248
161		5-аміно-N-[5-[2-аміно-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(3-фтор-4-піридил)тіазол-4-карбоксамід	0.000013
162		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-[5-етил-5-(гідроксиметил)-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід	0.000025
163		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-[5-етил-5-(гідроксиметил)-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід	0.00126
164		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-[5-(гідроксиметил)-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід	0.000105
165		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-[5-(гідроксиметил)-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід	0.000647

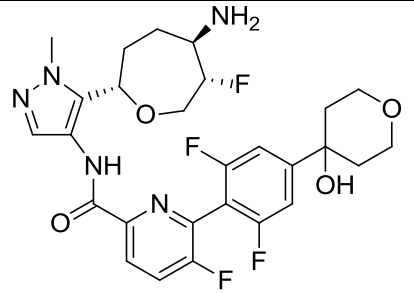
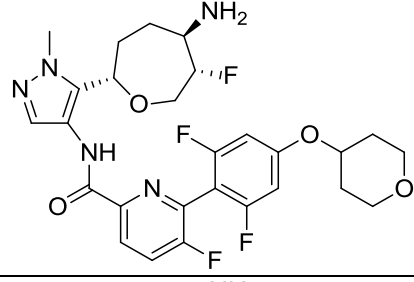
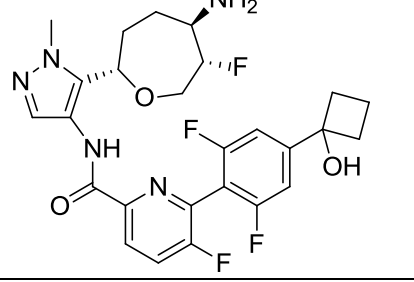
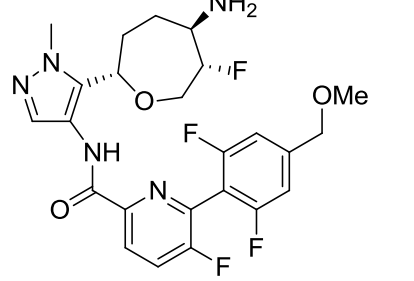
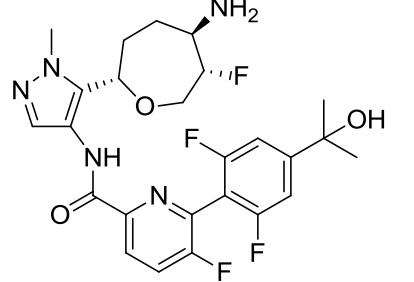
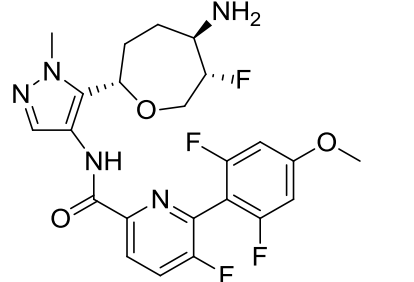
166		5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-[5-(гідроксиметил)- 5-метил-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід	0.000514
167		5-аміно-N-[5-[5-(амінометил)-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000029
168		5-аміно-N-[5-[(2S, 5R)-5-аміно-6,6-дифтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000013
169		5-аміно-N-[5-[(2R, 5S)-5-аміно-6,6-дифтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000341
170		5-аміно-N-[5-[4-аміно-5-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000126
171		5-аміно-N-[5-[(2R, 5R)-5-(амінометил)тетрагідрофуран-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000027

172		5-аміно-N-[5-[(2S, 5S)-5-(амінометил)тетрагідрофуран-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00015
173		5-аміно-N-[5-[5-(амінометил)-5-етил-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000015
174		5-аміно-N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-(тридейтеріометокси)оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000135
175		5-аміно-N-[5-[5-(амінометил)-5-метил-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000036
176		5-аміно-N-[5-[(2R, 5S, 6R)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000595
177		5-аміно-N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00000342

178		5-аміно-N-[5-[5-(амінометил)-5-метил-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000155
179		5-аміно-N-[5-[5-аміно-4,4-дифтор-5,6-диметил-тетрагідропіран-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000456
180		5-аміно-N-[5-[(2R, 5S, 6R)-5-аміно-6-(тридейтеріометокси)оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000017
181		5-аміно-N-[5-[(2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000004
182		5-аміно-N-[5-[(2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(3-фтор-4-піридил)тіазол-4-карбоксамід	0.000051
183		5-аміно-N-[5-[(2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.0000143

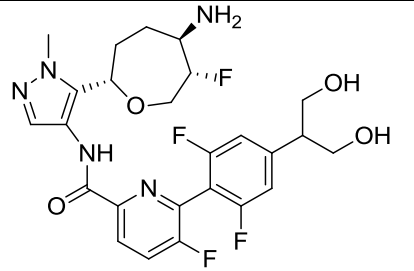
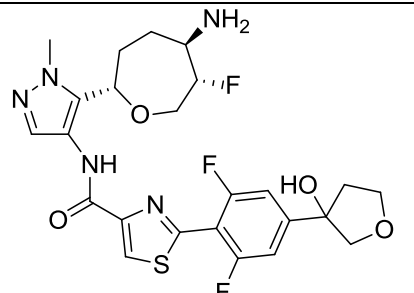
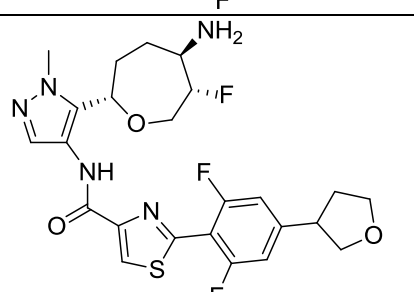
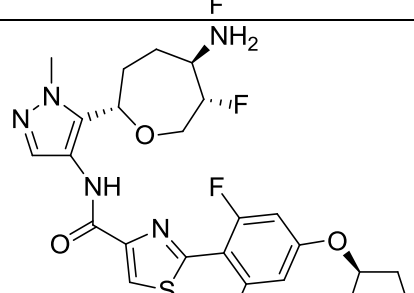
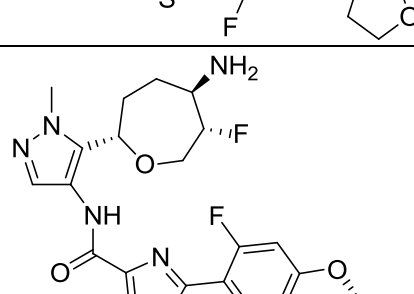
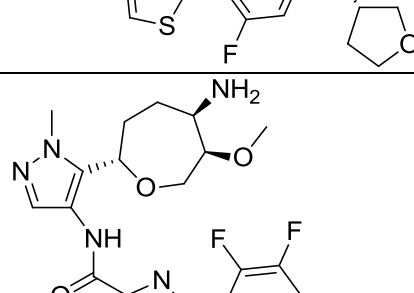
184		5-аміно-N-(5-((2R, 5S, 6R)-5-аміно-4,4-дифтор-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000484
185		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-4,4-дифтор-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00435
186		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000007
187		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-5-фторпіколінамід	0.000027
188		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)окси)феніл)-5-фторпіколінамід	0.00003
189		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(2-метоксиетокси)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000025

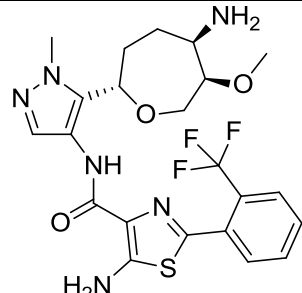
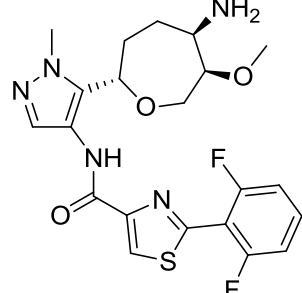
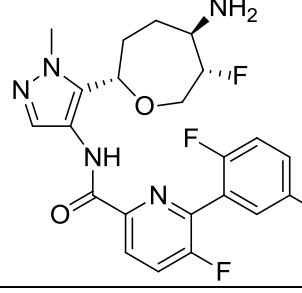
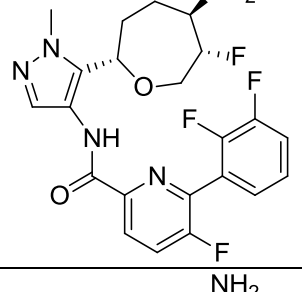
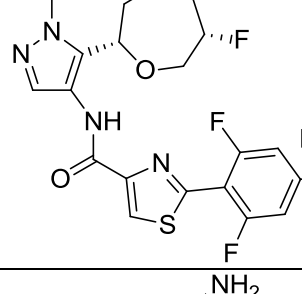
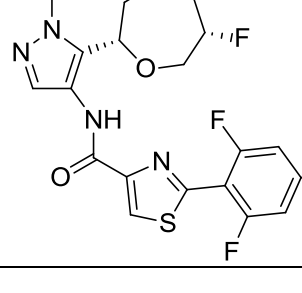
190		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(2-гідроксиетокси)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000014
191		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-гідроксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(2-метоксиетокси)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000056
192		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(2-метоксиетокси)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000023
193		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(3-гідроксиоксетан-3-іл)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000034
194		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(3-фтороксетан-3-іл)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000022
195		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід	0.000025

196		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000006
197		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)окси)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000018
198		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксиклобутил)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000021
199		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(метоксиметил)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000031
200		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000011
201		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-5-фторпіколінамід	0.000019

202		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(3-метоксиоксетан-3-іл)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000056
203		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(3-метоксиоксетан-3-іл)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000119
204		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксициклопропіл)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000001
205		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-пропіонілфеніл)-5-фторпіколінамід	0.000034
206		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(4-фтортетрагідро-2Н-піран-4-іл)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000016
207		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксиетил)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000017

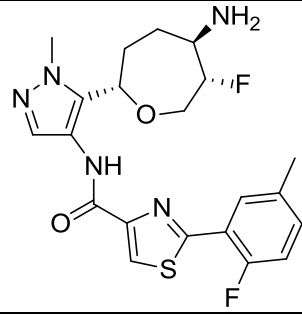
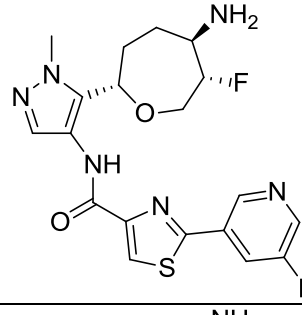
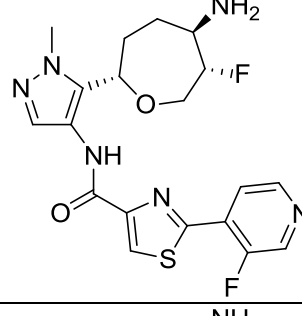
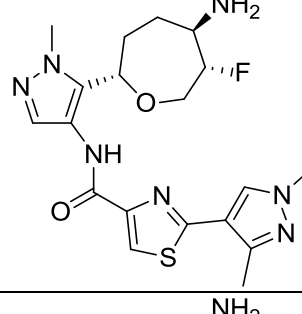
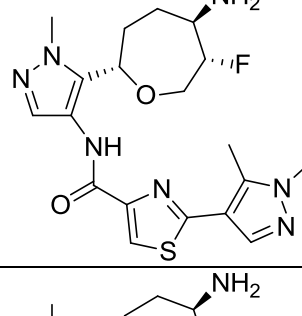
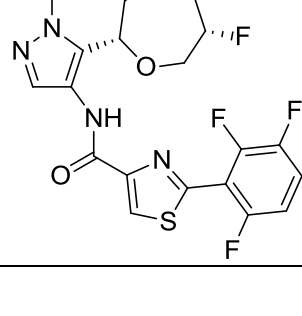
208		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)-5-фторпіколінамід	0.000012
209		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(2-гідроксиетокси)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000016
210		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксиетил)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000053
211		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(1-метоксиетил)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000037
212		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(1,2,3-тригідроксипропан-2-іл)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000162
213		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(4-(циклопропіл(метокси)метил)-2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід	0.000078

214		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(4-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід	0.000075
215		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(3-гідрокситетрагідрофуран-3-іл)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00000762
216		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(тетрагідрофуран-3-іл)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000011+
217		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(((R)-тетрагідрофуран-3-іл)окси)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000003
218		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(((S)-тетрагідрофуран-3-іл)окси)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00000224
219		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00005

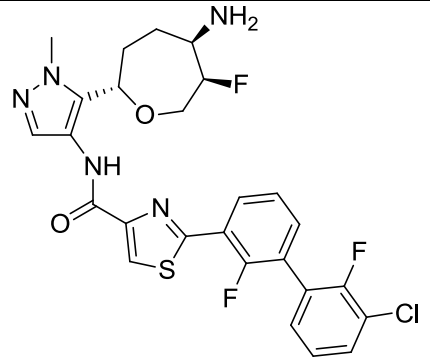
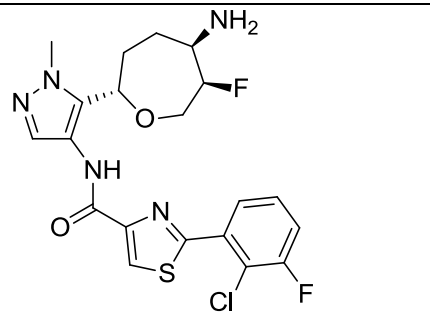
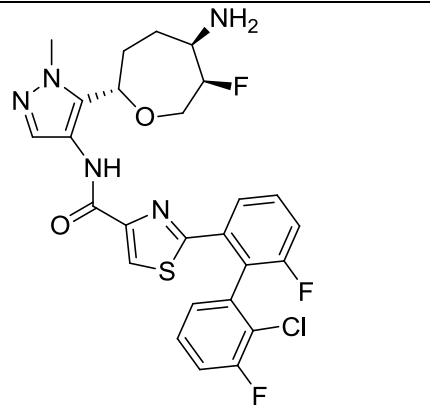
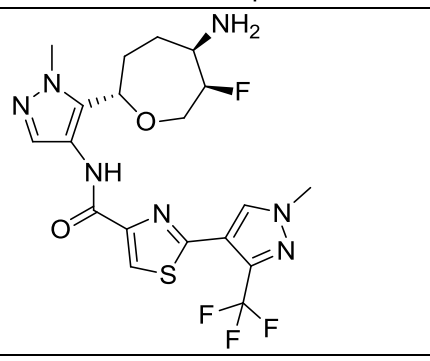
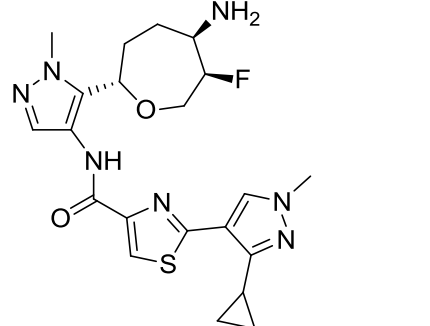
220		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000083
221		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000066
222		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,5-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід	0.000161
223		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,3-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід	0.000083
224		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(3-гідроксиоксетан-3-іл)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000035
225		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксициклопропіл)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000028

226		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-4-метоксифеніл)піколінамід	0.000036
227		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2-хлор-3-фторфеніл)-5-фторпіколінамід	0.00057
228		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000124
229		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-3-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000001
230		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000031
231		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-метилпіридин-2-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000045

232		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-метоксипіридин-3-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.00111
233		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000103
234		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000068
235		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000068
236		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,5-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000255
237		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-фторпіридин-2-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000107

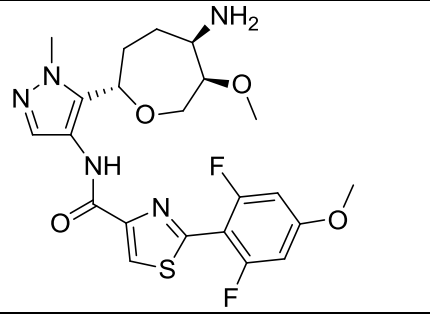
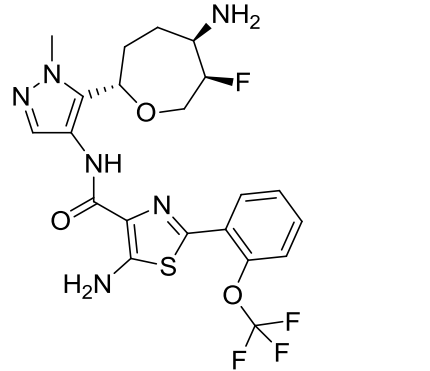
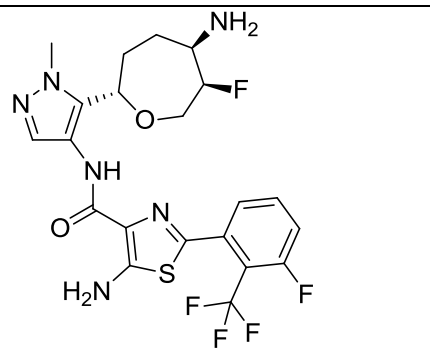
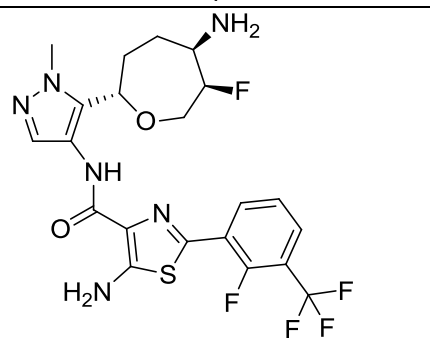
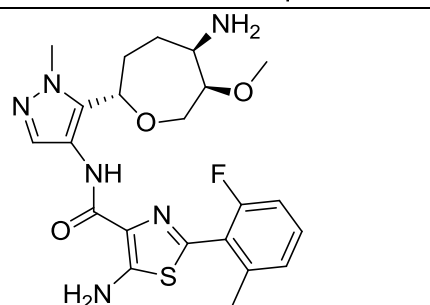
238		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-5-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000048
239		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-фторпіридин-3-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.00266
240		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-фторпіридин-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.00034
241		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000283
242		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000218
243		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000047

244		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.00598
245		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000104
246		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-фторпіридин-3-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.00576
247		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3,5-дифторпіридин-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000112
248		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000064

249		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3'-хлор-2,2'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000533
250		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-хлор-3-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000132
251		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2'-хлор-3',6-дифтор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.63
252		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000281
253		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-циклопропіл-1-метил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000253

254		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000026
255		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000007
256		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-ізопропіл-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000093
257		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000025
258		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000145
259		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00001

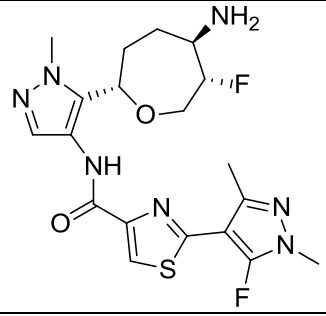
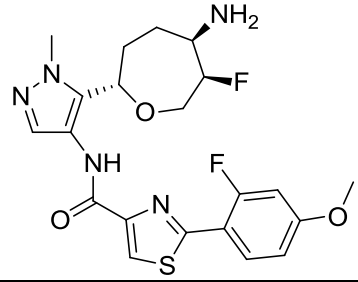
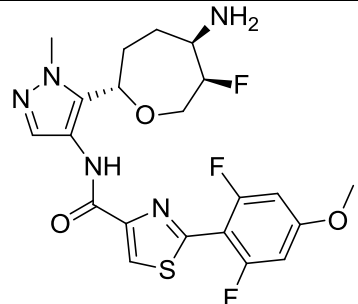
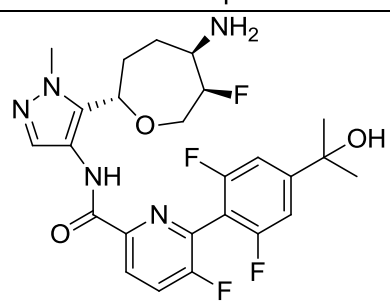
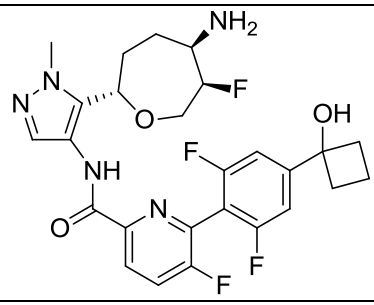
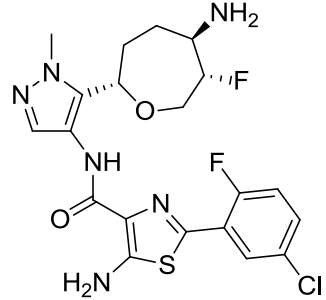
260		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000004
261		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,5-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000037
262		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00001
263		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,5-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000127
264		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-5-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00002

265		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000034
266		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-(трифторметокси)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000155
267		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-фтор-2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000098
268		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000028
269		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-6-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000052

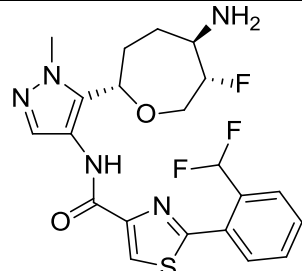
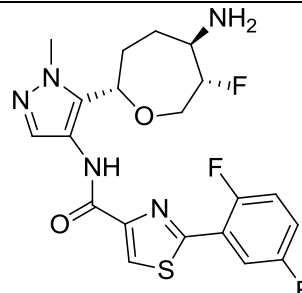
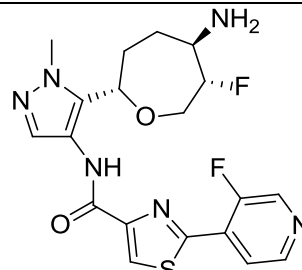
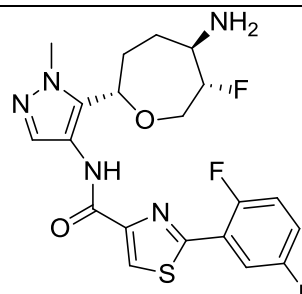
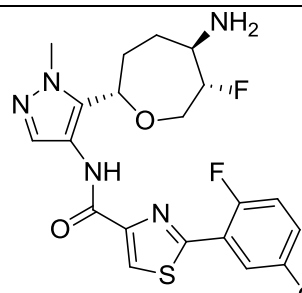
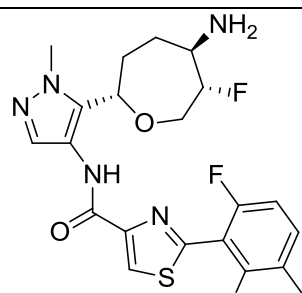
270		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000053
271		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(циклопент-1-ен-1-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000062
272		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-циклопентилтіазол-4-карбоксамід	0.000992
273		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-6-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000007
274		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-5-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00002

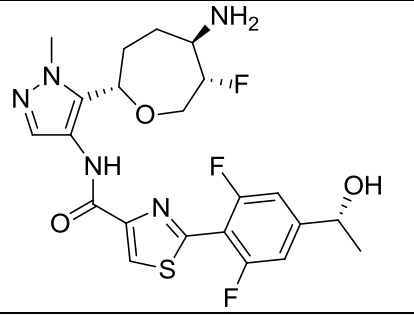
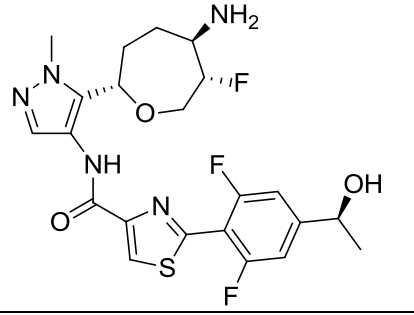
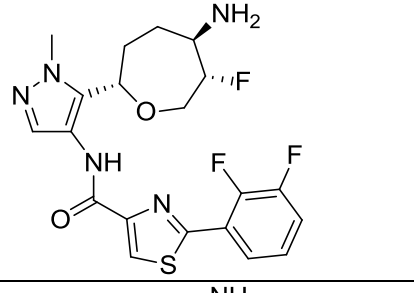
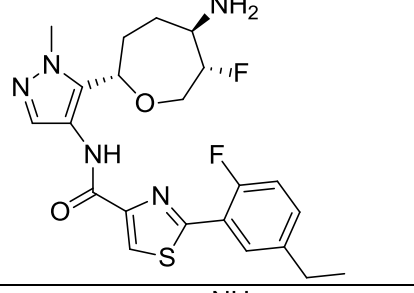
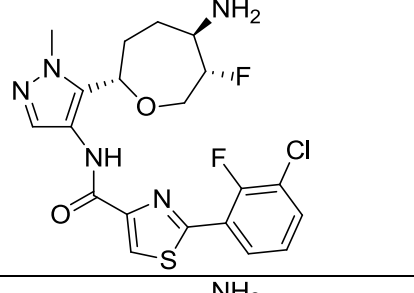
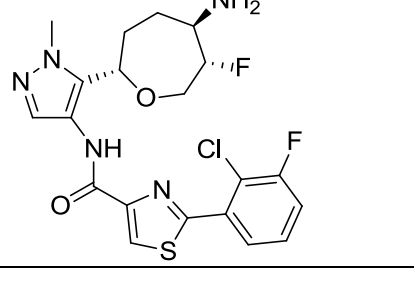
275		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4-(циклопропіл(гідрокси)метил)-2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000037
276		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4-(циклопропіл(метокси)метил)-2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000084
277		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифтор-6-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000143
278		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-6-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000061
279		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-6-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000083

280		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-хлор-6-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000014
281		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000007
282		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000058
283		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000171
284		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-хлор-6-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00022
285		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-етокси-2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000001

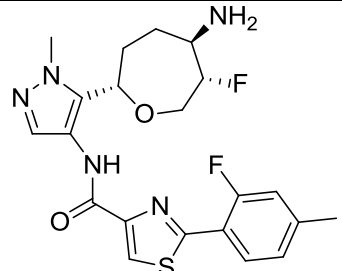
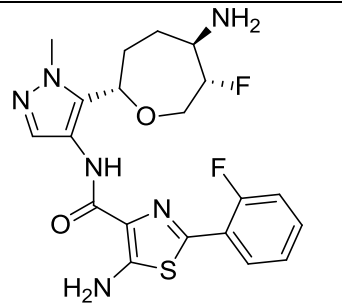
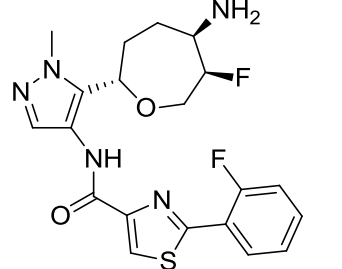
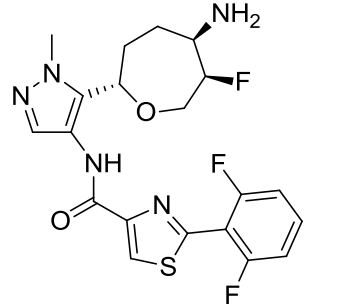
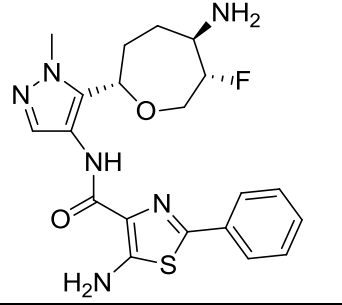
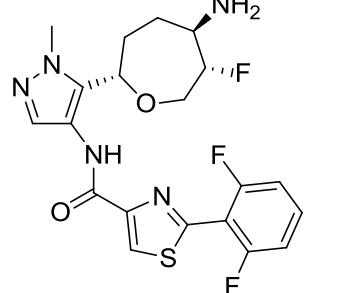
286		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-фтор-1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	
287		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-4-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000053
288		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000035
289		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-5-фторпіколінамід	0.00008
290		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксициклобутил)феніл)-5-фторпіколінамід	0.000131
291		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000018

292		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-5-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000024
293		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-4-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000059
294		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксиетил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000029
295		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксициклобутил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000027
296		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000031
297		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000021

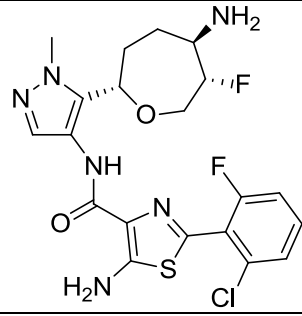
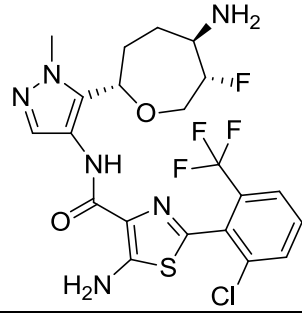
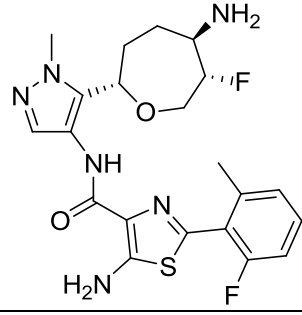
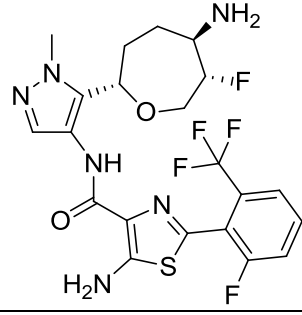
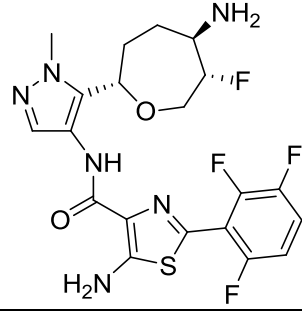
298		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-(дифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000783
299		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-бромо-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000023
300		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-фторпіридин-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000134
301		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,5-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000058
302		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000031
303		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000013

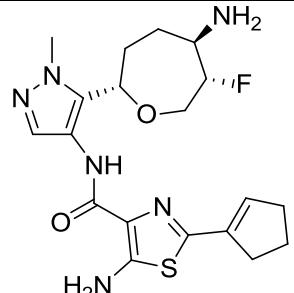
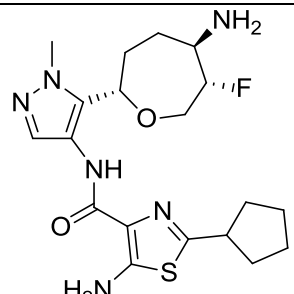
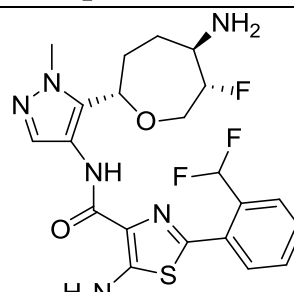
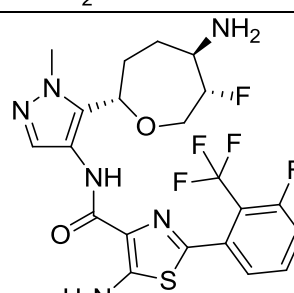
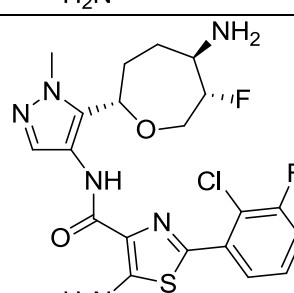
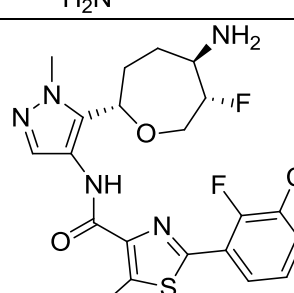
304		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-1-гідроксиетил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000014
305		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-((S)-1-гідроксиетил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000008
306		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000044
307		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-етил-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000081
308		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000054
309		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-хлор-3-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000274

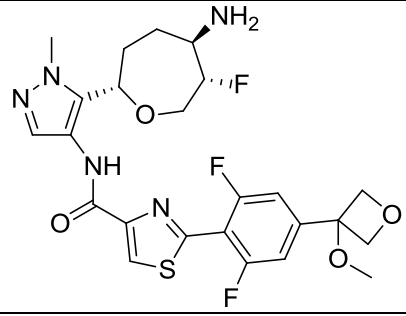
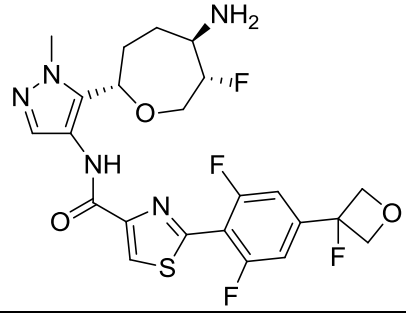
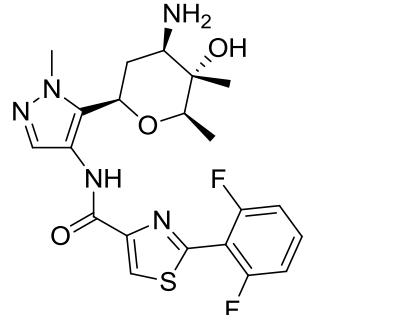
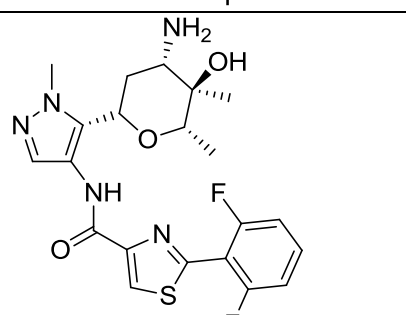
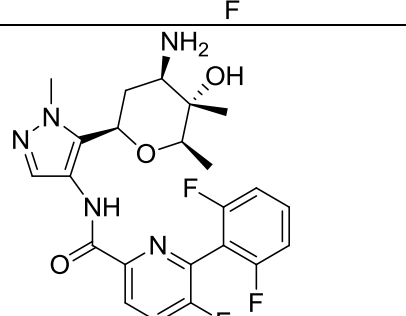
310		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-циклопропіл-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000093
311		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00165
312		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000003
313		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000002
314		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.00208
315		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-6-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000091

316		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-4-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід	
317		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00000509
318		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000098
319		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000038
320		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-фенілтіазол-4-карбоксамід	0.000036
321		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.0000137

322		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000072
323		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000283
324		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000019
325		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,4-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00005
326		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піридин-2-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000031
327		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-фенілтіазол-4-карбоксамід	0.000021

328		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-хлор-6-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000036
329		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-хлор-6-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000071
330		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-6-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000016
331		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-6-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000104
332		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000003

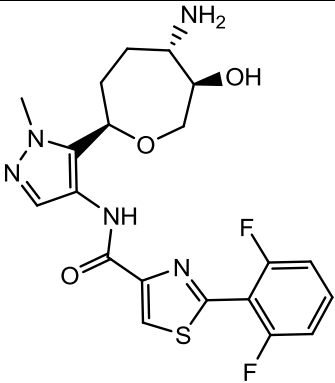
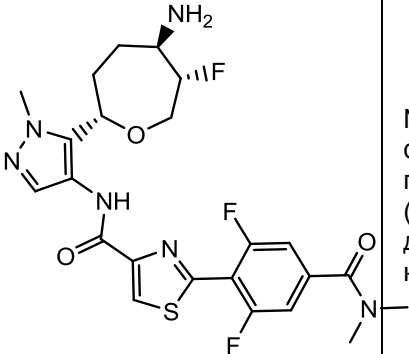
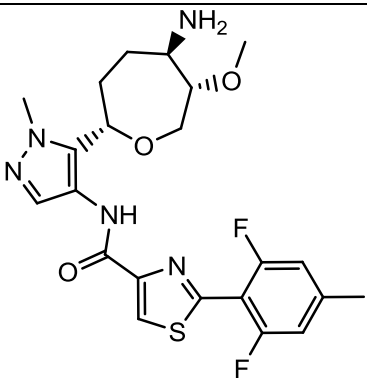
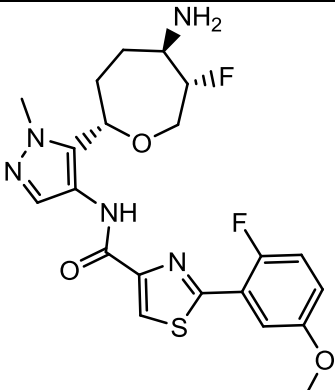
333		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(циклопент-1-ен-1-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.00003
334		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-циклопентилтіазол-4-карбоксамід	0.000453
335		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-(дифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000092
336		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-фтор-2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000188
337		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-хлор-3-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000015
338		5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000007

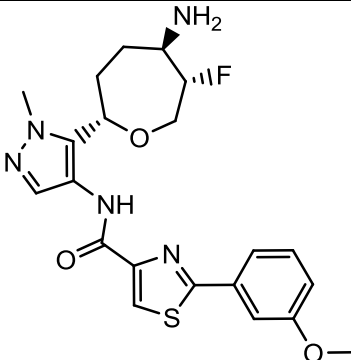
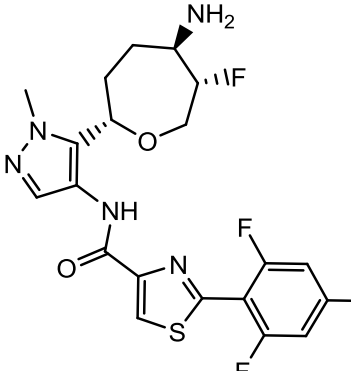
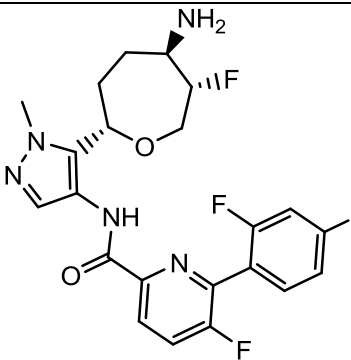
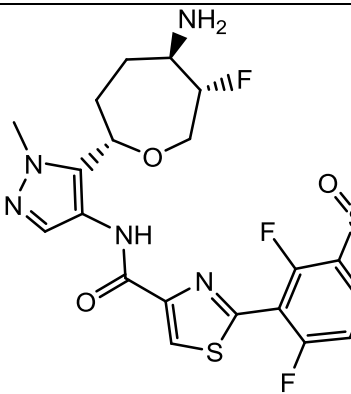
339		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(3-метоксиоксетан-3-іл)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000014
340		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(3-фтороксетан-3-іл)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000010
341		N-(5-((2R, 4R, 5S, 6R)-4-аміно-5-гідрокси-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.0000030
342		N-(5-((2S, 4S, 5R, 6S)-4-аміно-5-гідрокси-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.0023
343		N-(5-((2R, 4R, 5S, 6R)-4-аміно-5-гідрокси-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід	

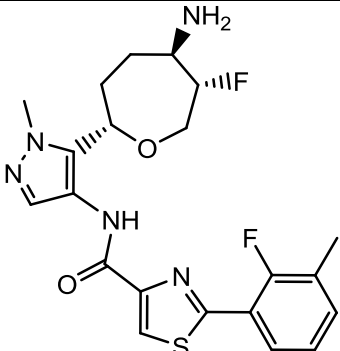
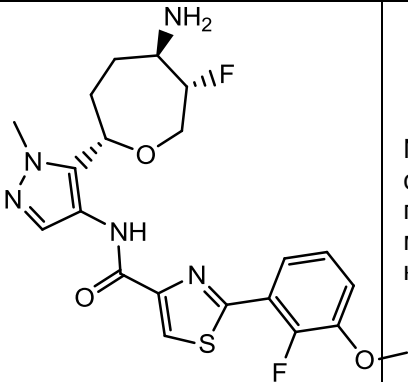
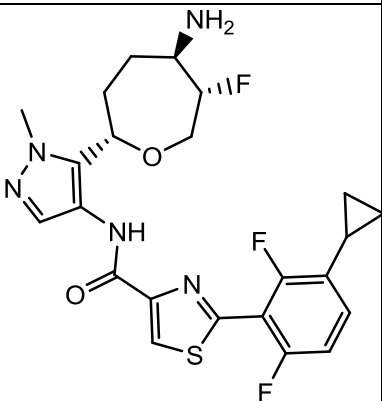
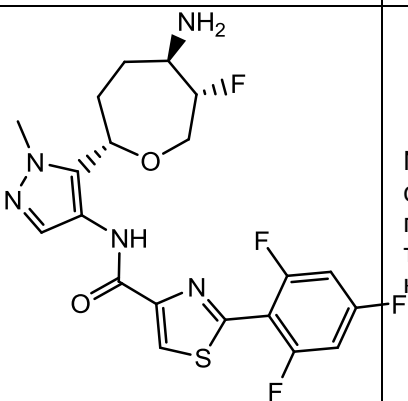
344		N-(5-((2S, 4S, 5R, 6S)-4-аміно-5-гідрокси-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід	
345		5-аміно-N-(5-((2R, 4R, 5S, 6R)-4-аміно-5-гідрокси-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	
346		5-аміно-N-(5-((2S, 4S, 5R, 6S)-4-аміно-5-гідрокси-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	
347		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000014
348		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-метилпіридин-2-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000014

Таблиця 1с

№.	Структура	Назва за ІЮПАК	PIM1 LC3K (KI) мкМ
349		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-хлор-5-фторпіридин-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.00312
350		N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-гідроксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	>0.667
351		N-(5-((2R, 5S, 6S)-5-аміно-6-гідроксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000076
352		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-гідроксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000174

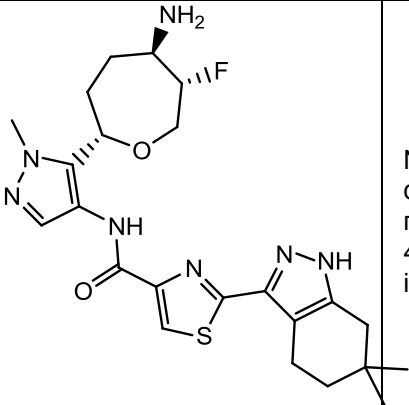
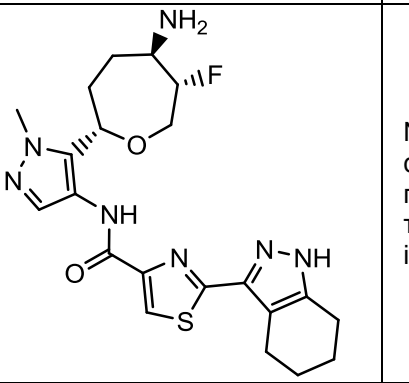
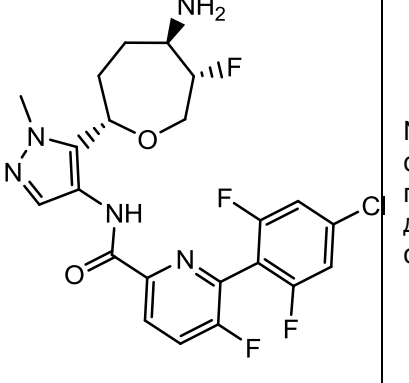
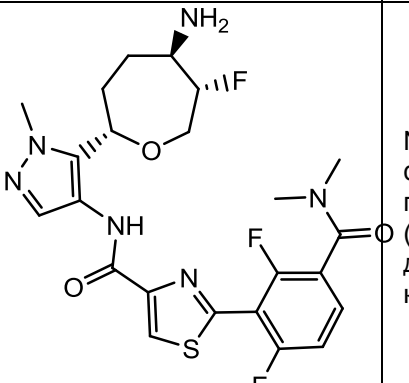
353		N-(5-((2R, 5S, 6R)-5-аміно-6-гідроксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000111
354		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4-(диметилкарбамоїл)-2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000083
355		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000035
356		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-5-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000053

357		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000035
358		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4-циклопропіл-2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000009
359		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(4-хлор-2-фторфеніл)-5-фторпіколінамід	0.000007
360		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифтор-3-метилсульфоніл-феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00185

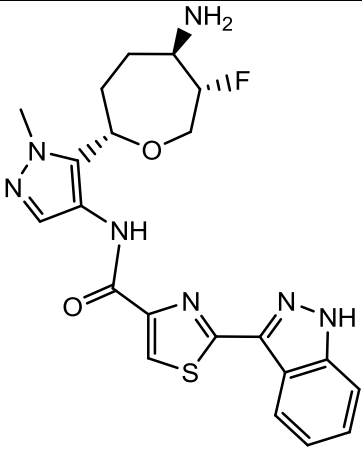
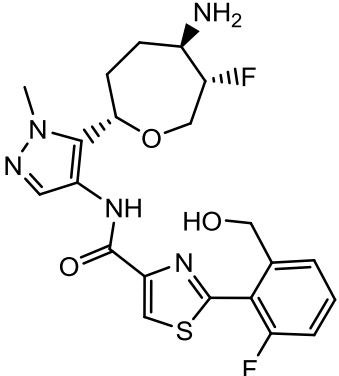
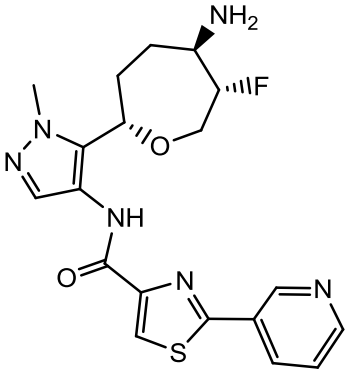
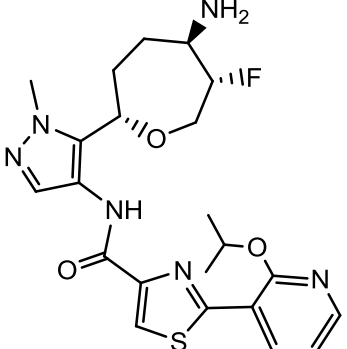
361		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2-фтор-3-метил-феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000068
362		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-3-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000036
363		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-циклопропіл-2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000034
364		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,4,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000039

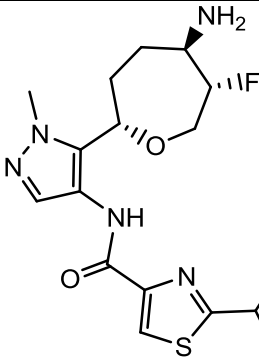
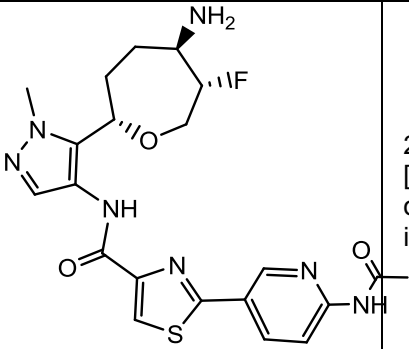
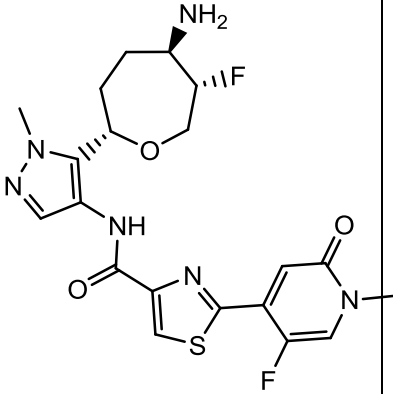
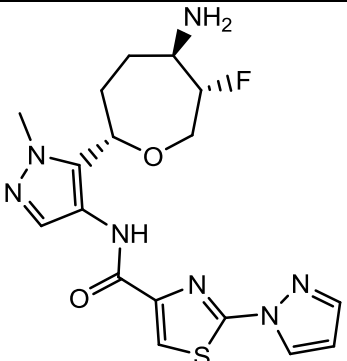
365		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифтор-4-((S)-1-гідроксиетил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000069
366		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифтор-4-((R)-1-гідроксиетил)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.00014
367		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-ізобутирилфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000061
368		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-3-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000030

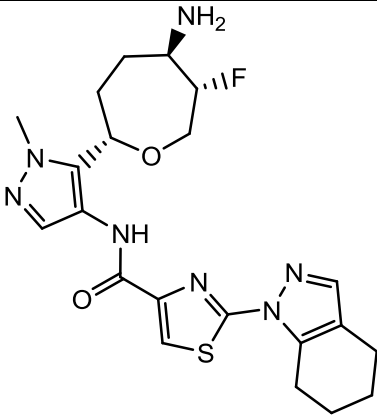
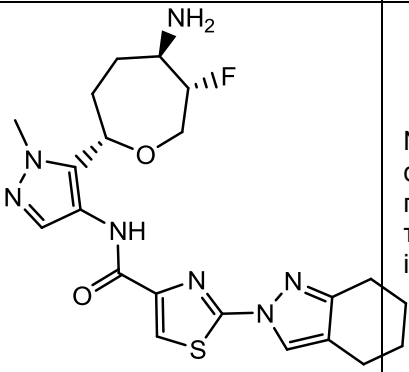
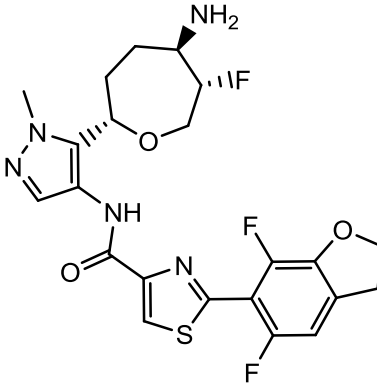
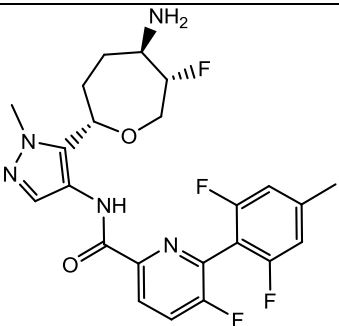
369		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2-фтор-6-метил-феніл)-5-метил-тіазол-4-карбоксамід	0.00359
370		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)-5-метил-тіазол-4-карбоксамід	0.000382
371		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-((S)-тетрагідрофуран-2-іл)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000057
372		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4,5-диметил-1H-піразол-3-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000064

373		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.0000090
374		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000023
375		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(4-хлор-2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід	0.000036
376		N-[5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-[3-(диметилкарбамоїл)-2,6-дифтор-феніл]тіазол-4-карбоксамід	0.000727

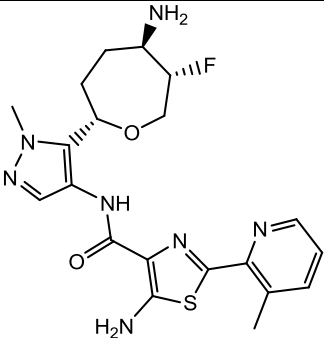
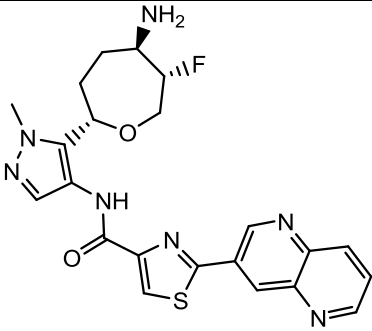
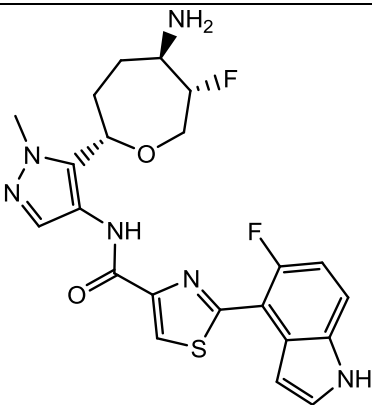
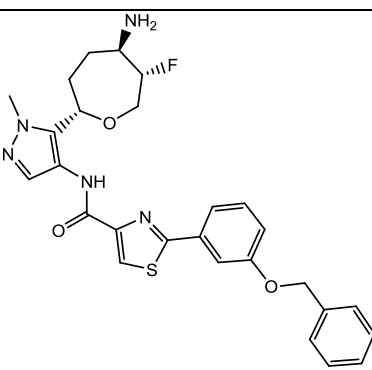
377		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-[3-(дифторметил)-2,6-дифтор-феніл]тіазол-4-карбоксамід	0.000031
378		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-[3-(дифторметил)-2-фтор-6-метокси-феніл]тіазол-4-карбоксамід	0.00148
379		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(1H-піразол-3-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000129
380		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл]-1-метил-1H-піразол-4-іл]-2-((R)-тетрагідрофуран-2-іл)-2-(2,6-дифтор-4-феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000071

381		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1H-індазол-3-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000022
382		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-[2-фтор-6-(гідроксиметил)феніл]тіазол-4-карбоксамід	0.0072
383		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(3-піридил)тіазол-4-карбоксамід	0.000991
384		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2-ізопропокси-3-піридил)тіазол-4-карбоксамід	0.0097

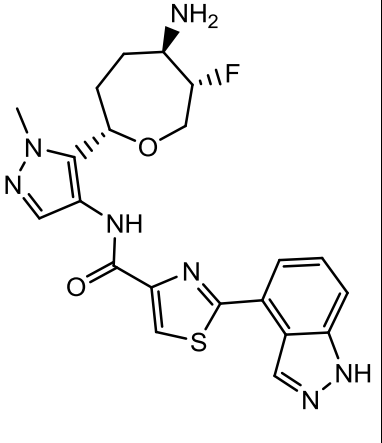
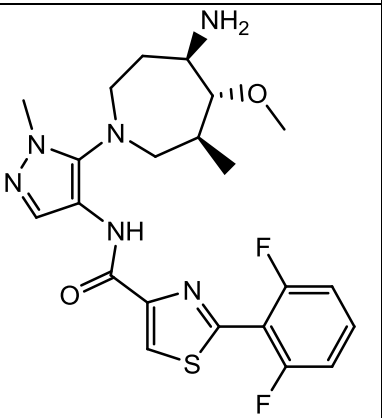
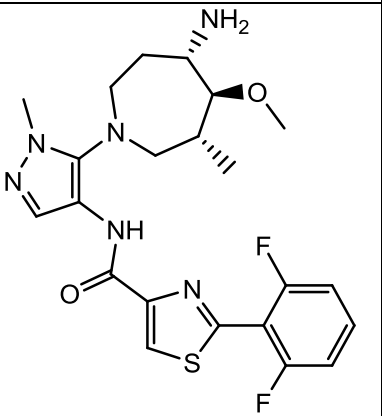
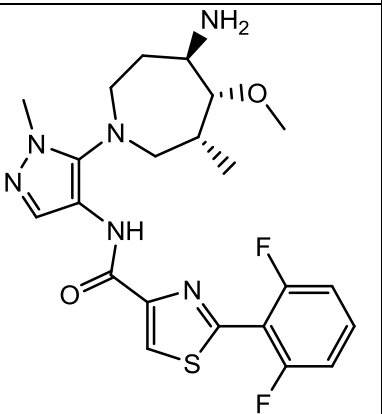
385		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-[6-(диметиламіно)-3-піридил]тіазол-4-карбоксамід	0.0002
386		2-(6-ацетамідо-3-піридил)-N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід	0.000389
387		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000954
388		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1H-піразол-1-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000157

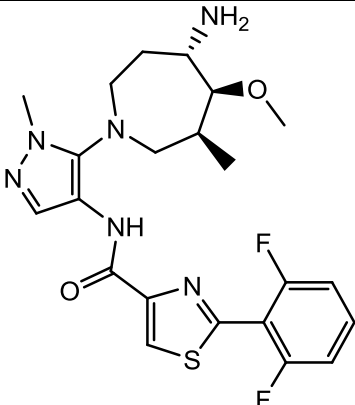
389		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000020
390		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000267
391		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5,7-дифтор-2,3-дигідробензофуран-6-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000024
392		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-метилфеніл)-5-фторпіколінамід	0.000041

393		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-4-(3-метилоксетан-3-іл)феніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000003
394		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4-(1,1-дифторетил)-2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000018
395		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1H-індазол-1-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000085
396		N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2H-індазол-2-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000002
397		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фтор-піридин-2-карбоксамід	0.000016

398		5-аміно-N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(3-метил-2-піридил)тіазол-4-карбоксамід	0.0000040
399		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(1,5-нафтиридин-3-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.00021
400		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(5-фтор-1H-індол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000011
401		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(3-бензилоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід	0.000447

402		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(1-метиліндазол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.000117
403		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(1-метиліндазол-7-іл)тіазол-4-карбоксамід	0.00591
404		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(1H-індазол-6-іл)тіазол-4-карбоксамід	
405		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(1H-індазол-7-іл)тіазол-4-карбоксамід	

406		N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(1H-індазол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід	
407		N-(5-((3S, 4R, 5R)-5-аміно-4-метокси-3-метилазепан-1-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	
408		N-(5-((3R, 4S, 5S)-5-аміно-4-метокси-3-метилазепан-1-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	
409		N-(5-((3R, 4R, 5R)-5-аміно-4-метокси-3-метилазепан-1-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	

410		N-((3S, 4S, 5S)-5-аміно-4-метокси-3-метилазепан-1-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід	
-----	---	--	--

Даний винахід включає композиції (наприклад, фармацевтичні композиції), що містять сполуку Формули I та/або її сольвати, гідрати та/або солі і носій (фармацевтично прийнятний носій). Даний винахід також включає композицію (наприклад, фармацевтичну композицію), що містить сполуку Формули I та/або її сольвати, гідрати та/або солі і носій (фармацевтично прийнятний носій), що додатково містить другий агент хіміотерапії, такий як описано в даному винаході. Композиції згідно даному винаходу корисні для інгібування ненормального клітинного зростання або для лікування гіперпроліферативних захворювань, таких як пухлини, у ссавців (наприклад, людини). Наприклад, сполуки і композиції даного винаходу корисні при лікуванні

множинної мієломи, лімфоми, гострого мієлоїдного лейкозу, раку передміхурової залози, раку молочної залози, печінково-клітинного раку, раку підшлункової залози та/або раку ободової і прямої кишки у ссавців (наприклад, людини). Даний винахід включає спосіб інгібування аномального клітинного зростання або лікування гіперпроліферативних захворювань, таких як рак, у ссавців (наприклад, людини), що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I та/або її сольватів, гідратів та/або солей або їх композицій. Наприклад, даний винахід включає спосіб лікування множинної мієломи, лімфоми, гострого мієлоїдного лейкозу, раку передміхурової залози, раку молочної залози, печінково-клітинного раку, раку підшлункової залози та/або раку ободової і прямої кишки у ссавців (наприклад, людини), що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I та/або її сольватів, гідратів та/або солей або їх композицій.

Даний винахід включає спосіб інгібування аномального клітинного зростання або лікування гіперпроліферативних захворювань, таких як рак, у ссавців (наприклад, людини) що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I та/або її сольватів, гідратів та/або солі або їх композицій, в комбінації з другим агентом хіміотерапії, таким, як описано в даному винаході. Наприклад, даний винахід включає спосіб лікування множинної мієломи, лімфоми, гострого мієлоїдного лейкозу, раку передміхурової залози, раку молочної залози, печінково-клітинного раку, раку підшлункової залози та/або раку ободової і прямої кишки у ссавців (наприклад, людини), що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I та/або її сольватів, гідратів та/або солей або їх композицій в комбінації з другим агентом хіміотерапії, таким, як описано в даному винаході.

Даний винахід включає спосіб лікування лімфоми у ссавців (наприклад, людини), що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I та/або її сольватів, гідратів та/або солей, або їх композицій, як самостійно, так і в комбінації з другим засобом хіміотерапії, таким як терапевтичні засоби проти антитіл В-клітин (наприклад, ритуксан та/або дацетузимаб), гемцитабін, кортикостероїди (наприклад, преднізолон та/або дексаметазон), коктейлі для хіміотерапії (наприклад, CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон) та/або ICE (ізофосфамід, цитоксан, етопозид)), комбінації біопрепаратів і хіміотерапії (наприклад, Ритуксан-ICE, Дацетузимаб-Ритуксан-Ice, R-Gem, та/або DR-Gem), інгібітор Акт, інгібітор PI3K (наприклад, GDC-0941 (Genentech) та/або GDC-0980 (Genentech)), рапаміцин, рапаміцин аналог, інгібітор mTOR, такий як еверолімус або сиролімус, MEK інгібітор (GDC-0973), а також Bcl-2 інгібітор (ABT-263 або ABT-199).

Даний винахід включає спосіб лікування множинної мієломи у ссавців (наприклад, людини), що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I та/або її сольватів, гідратів та/або солей, або їх композицій, як самостійно, так і в комбінації з другим засобом хіміотерапії, таким як мелфалан, "Imids" (імуномодулятори, наприклад,

талідомід, леналідомід та/або помолідамід), кортикостероїди (наприклад, дексаметазон та/або преднізолон) і бортезоміб або інший інгібітор протеасом.

Даний винахід включає спосіб лікування множинної мієломи, хронічної лімфоцитарної лейкемії (CLL), або гострого мієлолейкозу (AML) у ссавців (наприклад, людини), що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I та/або її сольватів, гідратів та/або солей, або їх композицій, як самотійно, так і в комбінації з другим засобом хіміотерапії, таким як цитарабін (ARAC), антрацикліни (наприклад, даунорубіцин та/або ідарубіцин), терапевтичні засоби проти антимиєлоїдних антитіл (наприклад, SGN-33), кон'югати лікарських засобів проти антимиєлоїдних антитіл (наприклад, Mylotarg®).

Даний винахід включає спосіб лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії (CLL) у ссавців (наприклад, людини), що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I та/або її сольватів, гідратів та/або солей, або їх композицій, як самотійно, так і в комбінації з другим засобом хіміотерапії, таким як флударабін, циклофосфамід, терапевтичні засоби проти антитіл В-клітин (наприклад, ритуксан та/або дацетузумаб).

Даний винахід включає спосіб лікування хронічного мієлолейкозу (CML) у ссавців (наприклад, людини), що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I та/або її сольватів, гідратів та/або солей, або їх композицій, як самотійно, так і в комбінації з другим засобом хіміотерапії, таким як інгібітор BCR-abl (наприклад, іматиніб, нилотиніб, та/або дазатиніб).

Даний винахід включає спосіб лікування мієлодиспластичних захворювань (MDS) і мієлопроліферативних розладів, включаючи поліцитемію (PV) есенціальну тромбоцитемію (ET) або мієлофіброз (MF), у ссавців (наприклад, людини), що включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I та/або її сольватів, гідратів та/або солей, або їх композицій, як самотійно, так і в комбінації.

Даний винахід включає спосіб застосування даних сполук для *in vitro*, *in situ*, і *in vivo* діагностики і лікування клітин ссавців, організму або зв'язаних з ними патологічних станів.

Введення сполук даного винаходу (надалі "активна речовина(и)") може бути здійснене будь-якими способами, які включають доставку сполук до місця їх дії. Дані способи включають пероральні шляхи, інтрадуоденальні шляхи, парентеральні ін'єкції (включаючи внутрішньовенні, підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньосудинні або інфузії), топікальне, інгаляції або ректальне введення.

Кількість активної речовини залежатиме від суб'єкта лікування, тяжкості захворювання або патологічних умов, швидкості введення, доступності речовини і розпоряджень лікаря. Проте, ефективне дозування знаходиться в діапазоні від приблизно 0.001 до приблизно 100 мг на кг тіла в день, переважно від приблизно 1 до приблизно 35 мг/кг/день, в єдиній або розділених дозах. Для 70-кілограмової людини така кількість склала б приблизно від 0,05 до 7 г в день, переважно від приблизно 0.05 до приблизно 2.5 г/день. В деяких випадках, рівні дозування менші чим нижня межа вищезазначеного діапазону можуть бути більше ніж відповідними, тоді як в інших випадках ще більші дози можуть використовуватися, не викликаючи шкідливих побічних ефектів, за умови, що такі великі дози спочатку розділені на декілька маленьких доз для призначення протягом дня.

Активна речовина може застосовуватися в якості єдиного лікування або в комбінації з одним або більше хіміотерапевтичними засобами, наприклад, описаними в даному винаході. Таке об'єднане лікування може бути досягнуте за допомогою одночасного, послідовного або окремого дозування окремих компонентів лікування.

Фармацевтична композиція може, наприклад, бути у формі, відповідній для перорального прийому у вигляді таблетки, капсули, пілюлі, порошки, засобу з тривалим вивільненням, розчину, суспензії, у вигляді стерильного розчину, суспензії або емульсії для парентеральної ін'єкції, для місцевого застосування у вигляді мазі або крему або для ректального введення у вигляді свічок. Фармацевтична композиція може бути в одиничній дозованій формі, відповідній для одноразового прийому або для точних доз. Фармацевтична композиція включатиме звичайний фармацевтичний носій або наповнювач і сполуку згідно даному винаходу в якості активного компонента. Крім того, вона може включати інші лікарські або фармацевтичні агенти, носії, допоміжні речовини і т. д.

Приклади форм для парентерального введення включають розчини або суспензії сполук Формули I в стерильних водних розчинах, наприклад, водному пропіленгліколі або розчині декстрази. Такі дозовані форми можуть буферизувати, якщо необхідно, відповідним способом.

Відповідні фармацевтичні носії включають інертні розчинники або наповнювачі, воду і різні органічні розчинники. Фармацевтичні композиції, якщо бажано, можуть містити додаткові

компоненти, такі як ароматизатори, зв'язуючі речовини, наповнювачі і т. п. Таким чином, для перорального прийому, таблетки, що містять різні наповнювачі, такі як лимонна кислота, можуть використовуватися разом з різними розпушувачами, такими як крохмаль, альгінова кислота і деякі складні силікати та з пов'язуючими агентами, такими як сахароза, желатин і камідь.

Додатково, лібриканти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк часто корисні при виготовленні таблеток. Тверді композиції подібного типу також можуть бути використані в м'яко- і твердонаповнених желатинових капсулах. Переважні матеріали, таким чином, включають лактозу або молочний цукор і високомолекулярні поліетиленгліколи. Коли для перорального прийому бажано використовувати водні суспензії або настоянки, активна речовина в їх складі може бути об'єднана з різними підсолоджувачами або ароматизаторами, пігментами або барвниками і, якщо бажано, емульгуючими або суспендуєчими агентами, разом з розчинниками, такими як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин або їх комбінації.

Способи одержання різних фармацевтичних композицій з певною кількістю активної речовини відомі, або будуть очевидні, для кваліфікованих фахівців. Для прикладу, див. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15^{sup}.th Edition (1975).

ВВЕДЕННЯ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

Сполуки формули I за винаходом можуть бути введені будь-яким способом, відповідним стану, належному лікуванню. Відповідні способи включають пероральний, парентеральний (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньошкірне, інтратекальне і епідуральне введення), трансдермальний, ректальний, назальний, місцевий (включаючи букальний і сублінгвальний), вагінальний, внутрішньоочеревинний, внутрішньолегеневий та інтраназальний. Для місцевої імуносупресивної терапії сполуки можуть бути введені внутрішньоосередковим способом, зокрема перфузією або іншим способом контакту трансплантата з інгібітором перед трансплантацією. Слід розуміти, що переважний шлях може змінюватися залежно від, наприклад, стану реципієнта. Коли сполуку вводять перорально, вона може бути приготована у вигляді пілюлі, капсули, таблетки і т. д. разом з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом. У разі, коли сполуку вводять парентерально, її можна приготувати з фармацевтично прийнятним парентеральним носієм і в одиничній дозованій формі для ін'єкцій, як детально описано нижче.

Доза для лікування людей може складати від приблизно 10 мг до приблизно 1000 мг сполуки формули I. Звичайна доза може складати від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг сполуки. Доза може бути введена один раз на день (QID), двічі на день (BID) або частіше, залежно від фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей, включаючи всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення конкретної сполуки. Крім того, на дозування і режим введення можуть впливати фактори токсичності. При пероральному введенні пілюлі, капсули або таблетки можуть поступати в організм щодня або рідше протягом певного періоду часу. Лікування можна повторити у вигляді декількох циклів терапії.

СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ СПОЛУКАМИ ФОРМУЛИ I

Сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися для лікування гіперпроліферативних захворювань, станів та/або розладів, включаючи, без обмеження, такі, які характеризуються надекспресією Pim кіназ, наприклад, Pim-1, Pim-2 і Pim-3 кінази. Таким чином, інший аспект даного винаходу відноситься до способів лікування або профілактики захворювань або станів, які можна лікувати або попереджати за допомогою інгібування Pim кінази. У одному варіанті здійснення спосіб включає введення ссавцю, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її стереоізомера, геометричного ізомеру, таутомера або фармацевтично прийнятної солі. В одному варіанті здійснення пацієнта-людину лікують сполукою формули I і фармацевтично прийнятним носієм, ад'ювантом або наповнювачем, де зазначена сполука формули I присутня в кількості, достатній для інгібування активності Pim кінази, що виявляється.

Рак, який можна лікувати відповідно до способів за даним винаходом, включає, без обмеження, рак молочної залози, яєчників, шийки матки, передміхурової залози, яєчок, сечостатевої шляхів, стравоходу, гортані, гліобластоми, нейробластоми, рак шлунку, шкіри, кератоакантому, рак легені, плоскоклітинну карциному, крупноклітинний рак, дрібноклітинний рак легені (НДРЛ), дрібноклітинний рак, аденокарциному легенів, кісток, товстої кишки, аденому, підшлункової залози, аденокарциному, щитовидної залози, фолікулярний рак, недиференційовану карциному, папілярну карциному, семіному, меланому, саркому, рак сечового міхура, рак печінки і жовчних проток, рак нирки, мієлоїдні порушення, лімфоїдні порушення, рак "волосатих" клітин, ротової порожнини і глотки (пероральний), губ, язика, рота,

глотки, тонкої кишки, прямої і ободової кишок, товстої кишки, прямої кишки, мозку і центральної нервової системи, лімфоми і лейкемії.

Інший аспект даного винаходу відноситься до сполуки за даним винаходом для застосування при лікуванні захворювань або станів, описаних тут, у ссавця, наприклад, людини, страждаючої від такого захворювання або стану. Також запропоновано застосування сполуки за даним винаходом при виготовленні лікарського засобу для лікування захворювань і станів, описаних тут, у теплокровної тварини, наприклад, ссавця, наприклад, людини, страждаючої від такого розладу.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

Для того, щоб використовувати сполуку формули I для терапевтичного лікування (включаючи профілактичне лікування) ссавців, включаючи людину, вона зазвичай приготована відповідно до стандартної фармацевтичної практики у вигляді фармацевтичної композиції. Відповідно до цього аспекту винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить сполуку за даним винаходом у поєднанні з фармацевтично прийнятним розчинником або носієм.

Один варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку за даним винаходом і фармацевтично прийнятний носій, ковзаюча речовина, розчинник або ексципієнт.

Один варіант здійснення винаходу включає спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає об'єднання сполуки за даним винаходом з фармацевтично прийнятним носієм.

Один з варіантів здійснення винахід включає фармацевтичну композицію, як описано вище, що додатково містить додатковий терапевтичний агент, вибраний з хіміотерапевтичного агента, протизапального агента, імуномодуючого агента, нейротропного фактора, агента для лікування серцево-судинного захворювання, агента для лікування захворювань печінки, протівірусного агента, агента для лікування захворювань крові, агента для лікування діабету і агента для лікування імунодефіцитних станів.

Типову композицію одержують змішуванням сполуки формули I і носія, розчинника або ексципієнта. Відповідні носії, розчинники і ексципієнти добре відомі фахівцям в даній області техніки і включають матеріали, такі як вуглеводи, віск, водорозчинні та/або набрякаючі у воді полімери, гідрофільні або гідрофобні матеріали, желатин, масла, розчинники, воду і т. п. Використання конкретного носія, розчинника або ексципієнта залежатиме від засобів і мети, для якої сполуку за даним винаходом застосовується. Розчинники зазвичай вибирають на основі розчинників, визнаних фахівцями в даній області техніки як безпечні (GRAS) для введення ссавцям. Загалом, безпечні розчинники є нетоксичними водними розчинниками, такими як вода та інші нетоксичні розчинники, які розчиняються або змішуються з водою. Відповідні водні розчинники включають воду, етанол, пропіленгліколь, поліетиленгліколь (наприклад, ПЕГ 400, ПЕГ 300), і т. д. та їх суміші. Композиції можуть також включати один або більше буферів, стабілізуючих агентів, поверхнево-активних речовин, агентів, що змочують, змашуючих агентів, емульгатори, суспендуючих агентів, консерванти, антиоксиданти, криючі агенти, ковзаючі речовини, технологічні добавки, барвники, підсолоджувачі, аромати, ароматизатори та інші відомі добавки, що забезпечують покращені споживчі якості препарату (тобто, сполуки за даним винаходом або її фармацевтичної композиції) або допомогу у виготовленні фармацевтичного продукту (тобто лікарського засобу).

Композиції можуть бути приготовані з використанням звичайних процедур розчинення і змішування. Наприклад, нерозфасована лікарська форма (наприклад, сполука за даним винаходом або стабілізовані форми сполуки формули I (наприклад, комплекс з похідної циклодекстрину або іншим відомим агентом комплексоутворення) розчиняють у відповідному розчиннику у присутності одного або більше ексципієнтів, описаних вище. Сполуки за даним винаходом зазвичай готують у вигляді фармацевтичних дозованих форм для забезпечення легко контрольованого дозування препарату і забезпечення додержання пацієнтом наказаного режиму.

Фармацевтична композиція (або склад) для застосування можуть бути упаковані різними способами, залежно від способу, використовуваного для введення препарату. Як правило, товар для розповсюдження включає контейнер, з розміщеною в нім для зберігання фармацевтичної композиції у відповідній формі. Відповідні контейнери добре відомі фахівцям в даній області техніки і включають такі матеріали, як пляшки (пластик і скло), саше, ампули, пластикові мішки, металеві циліндри, і т. п. Контейнер може також включати захисний механізм для запобігання необережному доступу до вмісту упаковки. Крім того, на контейнері може знаходитися етикетка, яка описує вміст контейнера. Етикетка може також включати відповідні попередження.

Фармацевтичні композиції сполук за даним винаходом можуть бути одержані для різних шляхів і типів введення. Наприклад, сполуку формули I, що має бажаний ступінь чистоти, можливо може бути змішано з фармацевтично прийнятними розчинниками, носіями, ексципієнтами або стабілізаторами (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.), у вигляді ліофілізованої композиції, подрібненого порошку або водного розчину. Композиція може бути одержана шляхом змішування при температурі навколишнього середовища при відповідному рН і в потрібному ступені чистоти, з фізіологічно прийнятним носієм, тобто носії, які є нетоксичними для реципієнтів у використовуваних дозах і концентраціях. рН композиції в основному залежить від конкретного застосування і концентрації сполуки, але може варіюватися від приблизно 3 до приблизно 8. Композиція в ацетатному буфері при рН 5 є відповідним втіленням.

Сполуки за даним винаходом для застосування в даному винаході, переважно, стерильні. Зокрема, композиції, які застосовуватимуться для введення *in vivo*, повинні бути стерильними. Таку стерилізацію легко здійснювати фільтрацією через стерильні фільтруючі мембрани.

Сполука зазвичай може зберігатися у вигляді твердої композиції, ліофілізованої композиції або у вигляді водного розчину.

Фармацевтичні композиції за винаходом, що містять сполуку формули I будуть приготовані, дозовані і введені таким чином, тобто в кількостях, концентрації, графіках, курсами, носіями і шляхами введення, відповідно до належної медичної практики. Фактори для розгляду в даному контексті включають конкретне захворювання, об'єкт лікування, конкретного ссавця, що піддається лікуванню, клінічний стан конкретного пацієнта, причину розладу, місце доставки агента, спосіб введення, схему введення та інші фактори, відомі практикуючим лікарям. "Терапевтично ефективна кількість" сполуки для введення визначатиметься вказаними факторами і мінімальною кількістю, необхідною для профілактики, полегшення або лікування захворювань, пов'язаних з факторами згортання крові. Така кількість переважно нижче за токсичну кількість для пацієнта або кількості, що робить пацієнта значно сприйнятливим до кровотечі.

Як загальна пропозиція, початкова фармацевтично ефективна кількість сполуки формули I, що вводиться парентерально, на одну дозу знаходитиметься в діапазоні від приблизно 0,01-100 мг/кг, зокрема від приблизно 0,1 до 20 мг/кг ваги тіла пацієнта на день, при цьому типовий первинний діапазон використовуваної сполуки від 0,3 до 15 мг/кг/день.

Прийнятні розчинники, носії, ексципієнти і стабілізатори є нетоксичними для реципієнтів у використовуваних дозах і концентраціях і включають буфери, такі як фосфат, цитрат та інші органічні кислоти, антиоксиданти, включаючи аскорбінову кислоту і метіонін; консерванти (такі як хлорид октадецилдиметилбензиламонію; хлорид гексаметонію; хлорид бензалконію, хлорид бензетонію; фенол, бутиловий або бензиловий спирт; алкілпарабени, такі як метил- або пропілпарабен, катехол, резорцин, циклогексанол, 3-пентанол і м-крезол); поліпептиди з низькою молекулярною масою (приблизно менше 10 залишків); білки, такі як сироватковий альбумін, желатин або імуноглобуліни; гідрофільні полімери, такі як полівінілпіролідон, амінокислоти, такі як гліцин, глутамін, аспарагін, гістидин, аргінін або лізин; моносахариди, дисахариди та інші вуглеводи, включаючи глюкозу, манозу і декстрин; хелатуючі агенти, такі як EDTA; цукри, такі як сахароза, маніт, трегалоза або сорбіт; солетворні протиіони, такі як натрій; комплекси металів (наприклад, Zn-білок), та/або неіонні поверхнево-активні речовини, такі як TWEENTM, або PLURONICSTM або поліетиленгліколь (ПЕГ). Активні фармацевтичні інгредієнти можуть бути також поміщені в мікрокапсули, одержані, наприклад, способами коацервації або шляхом міжфазної полімеризації, наприклад гідроксиметилцелюлозні або желатинові мікрокапсули і полі(метилметакрилатні) мікрокапсули, відповідно, в колоїдні системи доставки лікарських засобів (наприклад, ліпосоми, альбумінові мікросфери, мікроемulsії, наночастки і нанокапсули) або в макроемulsії. Такі способи описані в Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

Можуть бути одержані препарати сполук формули I із сповільненим вивільненням. Відповідні приклади препаратів із сповільненим вивільненням включають напівпроникні матриці з твердих гідрофобних полімерів, що містять сполуку формули I, де матриці знаходяться у вигляді формованих виробів, наприклад, плівок або мікрокапсул. Приклади матриць із сповільненим вивільненням включають складні поліефіри, гідрогелі (наприклад, полі(2-гідроксиетил-метакрилат) або полі(вініловий спирт)), полілактиди (US 3773919), співполімери L-глутамінової кислоти і гамма-етил-L-глутамату, етилен-вінілацетат, який не розкладається, співполімери молочної і гліколевої кислоти, які розкладаються, такі як LUPRON DEPOTTM (мікросфери, що ін'єктуються, складаються з співполімера молочної і гліколевої кислот і ацетату лейпроліду), і полі-D-(-)-3-гідроксимасляну кислоту.

Композиції включають такі, які підходять для способів введення описаних в даному винаході. Композиції можуть бути зручно представлені у вигляді одиничної дозованої форми і можуть бути приготовані будь-яким із способів, добре відомих в області фармацевтики. Способи і композиції, в основному, можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Такі способи включають стадію асоціації активного інгредієнта з носієм, який складається з одного або декількох допоміжних інгредієнтів. Загалом, композиції одержують шляхом рівномірного і ретельного змішування активного інгредієнта з рідкими носіями або тонко подрібненими твердими носіями або і тими і іншими, а потім, якщо необхідно, формуванням продукту.

Композиції сполуки формули I, придатні для перорального введення можуть бути приготовані у вигляді окремих одиниць, таких як пілюлі, капсули, сашети або таблетки, кожна з яких містить певну кількість сполуки формули I.

Пресовані таблетки можуть бути одержані пресуванням у відповідному апараті активного інгредієнта у вільно-текучій формі, такої як порошок або гранули, можливо змішаного з речовиною, що зв'язує, змащуючою речовиною, інертним розчинником, консервантом, поверхнево-активним або диспергуючим агентом. Формовані таблетки можуть бути виготовлені формуванням у відповідному апараті суміші порошкоподібного активного інгредієнта, зволоженого інертним рідким розчинником. Таблетки необов'язково можна покривати оболонкою або наносити на них борозенки і, можливо, приготувати так, щоб забезпечити сповільнене або контрольоване вивільнення активного інгредієнта з них.

Таблетки, пастили, таблетки для розсмоктування, водні або масляні суспензії, диспергуючі порошки, або гранули, емульсії, тверді або м'які капсули, наприклад желатинові капсули, сиропи або еліксири можуть бути приготовані для перорального застосування. Композиції сполук формули I, призначені для перорального застосування, можуть бути одержані відповідно до будь-якого способу, відомого в даній області для виробництва фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або більше агентів, зокрема підсолоджувачі, ароматизатори, барвники і консерванти для забезпечення приємного смаку препарату. Таблетки, що містять активний інгредієнт в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятним ексципієнтом, який підходить для виготовлення таблеток, є прийнятними. Ці наповнювачі можуть бути, наприклад, інертними розчинниками, такими як карбонат кальцію або карбонат натрію, лактозою, фосфатом кальцію або натрію; гранулюючими і дезінтегруючими агентами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язуючими агентами, такими як крохмаль, желатин або камідь; і змащуючими агентами, такими як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути непокритими або можуть бути покриті оболонкою відомими способами, зокрема мікрокапсулювання для затримки дезінтеграції і адсорбції в шлунково-кишковому тракті і, тим самим, забезпечення пролонгованої дії протягом тривалішого періоду. Наприклад, може бути використаний матеріал для тимчасової затримки, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, самостійно або разом з воском.

Для лікування очей або інших зовнішніх тканин, наприклад рота і шкіри, композиції переважно застосовуються як місцева мазь або крем, що містять активний інгредієнт(и) в кількості, наприклад, від 0,075 до 20 % мас./мас. При приготуванні у вигляді мазі, активні інгредієнти можуть бути використані або з парафіновою або такою, що змішується з водою мазевою основою. Альтернативно, активні інгредієнти можуть бути приготовані у вигляді крему з основою масло-у-воді.

Якщо необхідно водна фаза кремової основи може містити багатоатомний спирт, тобто спирт, що має дві або більше гідроксильні групи, такі як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин і поліетиленгліколь (включаючи ПЕГ 400) та їх суміші. Композиції для місцевого застосування можуть при необхідності включати сполуку, яка збільшує поглинання або проникнення активного інгредієнта через шкіру або інші уражені ділянки. Приклади таких підсилювачів проникнення через шкіру включають диметилсульфоксид і споріднені аналоги.

Масляна фаза емульсії за даним винаходом може бути складена з відомих інгредієнтів відомим способом. Тоді як фаза може містити тільки емульгатор, вона бажано містить суміш щонайменше один емульгатор з жиром або маслом, або і з жиром і маслом. Переважно, гідрофільний емульгатор включають разом з ліпофільним емульгатором, який діє як стабілізатор. Також переважно включення як масла, так і жиру. Разом емульгатор(и) з або без стабілізатора(ів) утворює так званий емульгуючий віск, і віск разом з маслом і жиром утворюють так звану емульгуючу основу мазі, яка утворює масляну дисперсну фазу кремових композицій. Емульгатори і стабілізатори емульсії, придатні для використання в композиції за винаходом, включають Tween® 60, Span® 80, цетостеариловий спирт, бензиловий спирт, міристиновий спирт, гліцерилмоностеарат і лаурилсульфат натрію.

Водні суспензії сполук формули I містять активні речовини в суміші з ексципієнтами, відповідними для одержання водних суспензій. Такі ексципієнти включають суспендуєчий агент, такий як натрій-карбоксиметилцелюлоза, кроскармелоза, повідон, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камідь і гуміарабік, і диспергуючі або змочуючі агенти, такі як природні фосфатиди (наприклад, лецитин), продукти конденсації алкіленоксиду з жирною кислотою (наприклад, поліоксиетиленостеарат), продукт конденсації етиленоксиду з довголанцюговим аліфатичним спиртом (наприклад, гептадекаетиленоксиетанол), продукти конденсації етиленоксиду з неповним ефіром жирної кислоти і гекситангідриду (наприклад, моноолеат поліоксиетиленосorbitану). Водна суспензія може також містити один або більше консервантів, таких як етил- або н-пропіл- п-гідроксибензоат, один або більше барвників, один або більше ароматизуючих агентів і один або більше підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин.

Фармацевтичні композиції сполук формули I можуть бути у формі стерильного ін'єкційного препарату, наприклад стерильної водної або маслянистої суспензії для ін'єкцій. Ці суспензії можуть бути одержані відповідно до відомих способів з використанням відповідних диспергуючих або змочуючих агентів і суспендуєчих агентів, які були згадані вище. Стерильний ін'єкційний препарат може також бути стерильним ін'єкційним розчином або суспензією в нетоксичному парентеральному прийнятному розчиннику або розчиннику, наприклад розчин в 1,3-бутандіолі або приготований у вигляді ліофілізованого порошку. Серед прийнятних носіїв і розчинників, які можна використовувати, можна вказати воду, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, зазвичай можуть бути використані стерильні нелеткі масла в якості розчинника або суспендуєчого середовища. Для даної мети може бути використане будь-яке м'яке нелетке масло, зокрема синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, також можуть бути використані при одержанні препаратів для ін'єкцій.

Кількість активного інгредієнта, яку можна комбінувати з матеріалом носія для одержання одиничної дозованої форми, варіюватиметься залежно від суб'єкта, що піддається лікуванню, і конкретного способу введення. Наприклад, композиція із сповільненим вивільненням, призначена для перорального введення людині, може містити приблизно від 1 до 1000 мг активної речовини, змішаної з відповідною кількістю матеріалу носія, яка може варіювати від приблизно 5 до приблизно 95 % від загальної композиції (мас.:мас.). Фармацевтична композиція може бути приготована для надання легко вимірних кількостей для введення. Наприклад, водний розчин, призначений для внутрішньовенної інфузії може містити від приблизно 3 до 500 мкг активного інгредієнта на мілілітр розчину для проведення інфузії відповідного об'єму із швидкістю близько 30 мл/г.

Композиції, придатні для парентерального введення включають водні і неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні фактори і розчинені речовини, які додають композиції ізотонічність з кров'ю передбачуваного реципієнта, а також водні і неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендуєчі агенти і загусники.

Композиції, придатні для місцевого введення в око, включають також очні краплі, в яких активний інгредієнт розчинений або суспендований у відповідному носії, особливо у водному розчиннику для активного інгредієнта. Активний компонент переважно присутній в таких композиціях в концентрації від приблизно 0,5 до 20 % мас./мас., наприклад, приблизно від 0,5 до 10 % мас./мас., наприклад, приблизно 1,5 % мас./мас.

Композиції, придатні для місцевого застосування в порожнині рота, включають таблетки для розсмоктування, що містять активний інгредієнт в ароматизованій основі, зазвичай сахарозі і гуміарабіку або трагаканті, пастили, що містять активний інгредієнт в інертній основі, такий як желатин і гліцерин, або сахарозі і гуміарабіку; і розчини полоскання, що містять активний інгредієнт у відповідному рідкому носії.

Композиції для ректального введення можуть бути представлені у вигляді супозиторіїв з відповідною основою, що містять, наприклад, масло какао або саліцилат.

Композиції, які підходять для внутрішньолегового або назального введення мають, наприклад, розмір частинок в діапазоні від 0,1 до 500 мкм (зокрема розмір частинок в діапазоні між 0,1 і 500 мкм з кроком, таким як 0,5, 1, 30 мкм, 35 мкм, і т. д.), які вводять шляхом швидкої інгаляції через носовий хід або при вдиханні через рот так, щоб досягати альвеолярних мішечків. Відповідні композиції включають водні або масляні розчини активного інгредієнта. Композиції, придатні для аерозольного введення або введення у вигляді сухого порошку можуть бути одержані відповідно до звичайних способів і можуть доставлятися з іншими терапевтичними агентами, такими як сполуки, що до цих пір використовуються при лікуванні або профілактиці розладів, як описано нижче.

Композиції, придатні для вагінального введення, можуть бути представлені у вигляді вагінальних супозиторіїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пен або спреїв, що містять на додаток до активного інгредієнта такі носії, які відомі в даній області техніки як відповідні.

Композиції можуть бути упаковані в однодозовий або в багатовдозовий контейнери, наприклад, запечатані ампули і флакони, і можуть зберігатися у висушеному сублімацією (ліофілізованому) стані, що вимагає тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води, для ін'єкцій безпосередньо перед використанням. Приготовані для негайного прийому розчини і суспензії для ін'єкцій одержують із стерильних порошків, гранул і таблеток раніше описаного вигляду. Переважні одиничні дозовані форми є тими, які містять денну дозу або

одиничну денну суб-дозу, як описано вище, або відповідну їй частину, активного інгредієнта. У даному винаході також запропоновані ветеринарні композиції, що містять щонайменше один активний інгредієнт, як визначено вище, разом з ветеринарним носієм. Ветеринарними носіями є речовини, використовувані для введення композиції, вони можуть бути твердими, рідкими або газоподібними речовинами, які також є інертними або прийнятними у ветеринарії і сумісними з активним інгредієнтом. Ці ветеринарні композиції можуть бути введені парентерально, перорально або будь-яким іншим бажаним способом.

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ

Сполуки формули I можуть застосовуватися самостійно або в комбінації з іншими терапевтичними агентами для лікування захворювання або розладу, описаного тут, наприклад, гіперпроліферативних розладів (наприклад, раку). У деяких втіленнях сполуку формули I комбінують у фармацевтичній комбінованій композиції або режимі дозування в якості комбінованої терапії, з другою сполукою, яка має протизапальні властивості або яка є корисною для лікування гіперпроліферативних розладів (наприклад, раку). Друга сполука фармацевтичної комбінованої композиції або режиму дозування переважно має взаємодоповнюючу активність по відношенню до сполуки формули I, таким чином, що вони не роблять негативного впливу одна на одну. Такі сполуки переважно присутні в комбінації в кількостях, які ефективні для заданих цілей. В одному втіленні композиція за винаходом включає сполуку формули I в комбінації з агентом хіміотерапії, таким як тут описано.

Комбіноване лікування можна проводити у вигляді одночасного або послідовного режиму. При послідовному введенні комбінації можна вводити в два або більше прийоми. Комбіноване введення включає сумісне введення з використанням окремих препаратів або одного фармацевтичного препарату і послідовне введення у будь-якому порядку, де переважно є період часу, коли обидва (або всі) активні засоби одночасно проявляють свої біологічні активності.

Відповідні дозування для будь-якого з вищезгаданих агентів, що спільно вводяться, є такими, як тут застосовуються і можуть бути понижені за рахунок комбінованої дії (синергії) нового ідентифікованого агента та інших агентів хіміотерапії або лікування.

Комбінована терапія може забезпечити "синергію" і виявитися "синергічною", тобто досягнутий ефект у разі, коли активні інгредієнти використовуються разом, більше, ніж сума ефектів одержаних при використанні сполук окремо. Синергетичний ефект може досягатися у випадках, коли активні інгредієнти є: (1) спільно приготовані і введені одночасно або доставлені в комбінованій одиничній дозованій формі, (2) доставляються чергуванням або одночасно у вигляді окремих препаратів, або (3) при деяких інших режимах. При доставці переміжною терапією синергетичний ефект може бути досягнутий при послідовному введенні або доставці сполук, наприклад, різними ін'єкціями за допомогою окремих шприців, окремими таблетками або капсулами, або окремими інфузіями. Загалом, під час переміжної терапії ефективну дозу кожного активного інгредієнта вводять послідовно, тобто серіями, тоді як в комбінованій терапії, ефективні дози двох або більш активних інгредієнтів вводять разом.

В одному з втілень анти-ракової терапії, сполука формули I, або її стереоізомер, геометричний ізомер, таутомер, сольват, метаболіт або фармацевтично прийнятна сіль або проліки, можуть бути комбіновані з іншими хіміотерапевтичними агентами, гормональними агентами або антитілами, такими як описано тут, а також в комбінації з хірургічною терапією і променевою терапією. Комбінована терапія за даним винаходом включає, таким чином, введення, щонайменше, одної сполуки формули I, або її стереоізомера, геометричного ізомеру, таутомеру, сольвату, метаболіту або фармацевтично прийнятої солі або проліків, а також використання щонайменше одного іншого способу лікування раку. Кількості сполук(и) формули I та іншого фармацевтично активного хіміотерапевтичного агента(ів) і відносний часовий режим введення будуть вибрані для досягнення бажаного комбінованого терапевтичного ефекту.

МЕТАБОЛІТИ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

Крім того, підпадаючими під об'єм даного винаходу є продукти метаболізму in vivo сполук

формули I, описаних тут. Такі продукти можуть бути результатом, наприклад, окислення, відновлення, гідролізу, амідування, дезамідування, етерифікації, деетерифікації, ферментативного розщеплювання і т. п., сполуки, що вводиться. Відповідно, винахід включає метаболіти сполук формули I, зокрема сполук, одержаних способом, що включає контакт сполуки за даним винаходом з ссавцем протягом часу, достатньому для одержання його метаболічного продукту.

Метаболіти зазвичай визначаються шляхом одержання міченої (наприклад, ^{14}C або ^3H) ізотопом сполуки за даним винаходом, її введення парентерально в детектованій дозі (наприклад, більше ніж приблизно 0,5 мг/кг) тварині, такої як щур, миша, морська свинка, мавпа або людині, витримка достатнього часу для обміну речовин (зазвичай біля від 30 секунд до 30 годин) і виділення продуктів її переробки з сечі, крові або інших біологічних зразків. Ці продукти легко виділити оскільки вони є міченими (інші виділяють за допомогою антитіл, здатних зв'язувати епітопи, що залишилися в метаболітах). Структури метаболітів визначаються звичайним способом, наприклад, MS, LC/MS або ЯМР-аналізом. Загалом, аналіз метаболітів здійснюється таким же чином, як і звичайні дослідження метаболізму ліків, добре відомі фахівцям в даній області техніки. Метаболіти, до тих пір, поки для них не знайшли іншого в живому організмі, можуть бути корисні в діагностичних аналізах для терапевтичного дозування сполук за винаходом.

ГОТОВІ ВИРОБИ

В іншому втіленні винаходу запропонований виріб, або "набір", які містять речовини, придатні для лікування захворювань і розладів, описаних вище. Набір включає контейнер, що містить сполуку формули I. Цей набір може додатково включати етикетку або листок-вкладиш або разом з контейнером. Термін "листок-вкладиш" використовується для позначення інструкцій, терапевтичних продуктів, що зазвичай включаються в комерційні упаковки, які містять інформацію про свідчення, використання, дозування, введення, протипоказання та/або попередження, що стосуються застосування таких терапевтичних продуктів.

Відповідні контейнери включають, наприклад, пляшки, флакони, шприци, блістерну упаковку і т. п. Контейнер може бути виконаний з різних матеріалів, таких як скло або пластик. Контейнер може містити сполуку формули I або II або їх композицію, які є ефективними для лікування стану, і може мати стерильний вхідний отвір (наприклад, контейнер може бути пакетом для внутрішньовенного розчину або флаконом, що має пробку, що проколюється голкою для підшкірної ін'єкції). Щонайменше один активний агент в композиції є сполукою формули I. На етикетці або вкладиші вказується, що композиція використовується для лікування вибраного стану, такого як рак. Крім того, етикетка або вкладиш можуть вказувати, що пацієнт, що підлягає лікуванню, має розлад, такий як гіперпроліферативні розлади, нейродегенерація, гіпертрофія серця, біль, мігрень або нейротравматичні захворювання або випадки. В одному варіанті здійснення етикетка або вкладиш вказує, що композиція, яка містить сполуку формули I, може бути використана для лікування розладу, що є результатом аномального зростання клітин. На етикетці або вкладиші також може бути показано, що композиція може бути використана для лікування інших розладів. Альтернативно або додатково, виріб може також включати другий контейнер, що містить фармацевтично прийнятний буфер, такий як бактеріостатична вода для ін'єкцій (BWF), фосфатно-сольовий буфер, розчин Рінгера і розчин декстрози. Він може додатково включати інші речовини, бажані з комерційної точки зору і точки зору користувача, включаючи інші буфери, розчинники, фільтри, голки і шприци.

Набір може додатково містити інструкції по введенню сполуки формули I, і, якщо присутня, другої фармацевтичної композиції. Наприклад, якщо набір містить першу композицію, що містить сполуку формули I, і другу фармацевтичну композицію, набір може додатково містити інструкції для одночасного, послідовного або роздільного введення першої і другої фармацевтичних композицій пацієнту, що потребує цього.

В іншому втіленні, набори підходять для доставки твердих пероральних форм сполуки формули I, наприклад, таблеток або капсул. Такий набір переважно включає безліч одиничних доз. Такі набори можуть включати карти, що містять дози, орієнтовані в порядку їх передбачуваного використання. Прикладом такого набору є "блістер". Блістерні упаковки добре відомі в пакувальній промисловості і широко використовуються для упаковки фармацевтичних одиничних дозованих форм. За бажання може бути запропонована пам'ятка, наприклад, у вигляді цифр, букв або іншого маркування або з календарем-вкладишем, що позначає дні в графіці лікування, згідно якому можуть вводитися дози.

Згідно одному втіленню набір може включати: (а) перший контейнер, із сполукою формули I, що міститься в ньому, і, можливо, (б) другий контейнер з другою фармацевтичною композицією, що міститься в ньому, причому друга фармацевтична композиція містить другу сполуку з анти-

гіперпроліферативною активністю. Альтернативно або додатково, набір може також містити третій контейнер, що включає фармацевтично прийнятний буфер, такий як бактеріостатична вода для ін'єкцій (BWFI), фосфатно-сольовий буфер, розчин Рінгера і розчин декстрози. Він може додатково включати інші речовини, бажані з комерційної точки зору або точки зору користувача, включаючи інші буфери, розчинники, фільтри, голки і шприци.

У деяких інших втіленнях, де набір містить композицію формули I і другий терапевтичний агент, набір може включати контейнер для змісту окремих композицій, такий як розділений флакон або розділений пакет з фольги, проте, окремі композиції можуть також міститися в одному, цілісному контейнері. Зазвичай набір включає інструкції по введенню окремих компонентів. Форма у вигляді набору особливо бажана, коли окремі компоненти переважно вводяться в різних дозованих формах (наприклад, пероральною і парентеральною), вводяться з різними інтервалами дозування, або при необхідності титрування окремих компонентів комбінації лікарем, що лікує.

ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

Сполуки формули I можуть бути синтезовані способами синтезу, які включають процеси аналогічні добре відомим в області хімії, зокрема, в світлі опису, що міститься тут, і процеси, описані для інших гетероциклів в: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Editors Katritzky і Rees, Elsevier, 1997, наприклад Volume 3; *Liebigs Annalen der Chemie* (9):1910-16, (1985); *Helvetica Chimica Acta*, 41:1052-60 (1958); *Arzneimittel-forschung*, 40(12):1328-31, (1990), кожен з яких повністю включений за допомогою посилання. Початкові матеріали, як правило, доступні з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) або можуть бути легко одержані з використанням способів, добре відомих фахівцям в даній області (наприклад, одержання способами, в основному, описаними в Louis F. Fieser і Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.y. (1967-2006 ed.), або Beilsteins *Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-verlag, Berlin, включаючи доповнення (також доступно через онлайн базу даних Beilstein).

Перетворення синтетичної хімії і методології захисних груп (протекція і депротекція) корисні при синтезі сполук Формули I і необхідні реагенти і проміжні сполуки відомі в рівні техніки і включають, наприклад, ті, які описані в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); і L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) і подальших їх виданнях.

Сполуки формули I можуть бути одержані окремо або у вигляді бібліотек сполук, що містять щонайменше 2, наприклад від 5 до 1000 сполук, або від 10 до 100 сполук. Бібліотеки сполук формули I можуть бути одержані шляхом комбінаторного підходу "розділення і змішування" або декількома паралельними синтезами з використанням або рідинноофазної або твердофазної хімії, за методиками, відомими фахівцям в даній області. Таким чином, згідно ще одному аспекту винаходу запропонована бібліотека сполук, що містить щонайменше дві сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі.

Загальні Методики і Приклади пропонують ілюстративні способи для одержання сполук формули I. Фахівцям в даній області техніки повинно бути зрозуміло, що інші способи синтезу можуть бути використані для синтезу сполук Формули I. Не дивлячись на те, що конкретні початкові речовини і реагенти зображені і описані на Фігурах, в Загальних Методиках і Прикладах, початкові матеріали і реагенти легко можуть бути замінені іншими аналогічними для одержання різних похідних та/або умов реакції. Крім того, багато сполук прикладів, одержаних описаними способами, можуть бути далі модифіковані в світлі даного опису з використанням звичайних хімічних реакцій, добре відомих фахівцям в даній області.

При одержанні сполук формули I, може бути необхідним захист функціональних груп (наприклад, первинних або вторинних амінів) проміжних сполук. Необхідність такого захисту варіюватиметься залежно від природи функціональної групи і умов способів одержання. Відповідні амінно-захисні групи включають ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбоніл (BOC), бензилоксикарбоніл (Cbz) і 9-флуоренметиленоксикарбоніл (Fmoc). Необхідність в такому захисті може бути легко визначена фахівцем в даній області. Для загального опису захисних груп та їх використання, див. T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

СПОСОБИ РОЗДІЛЕННЯ

У способах одержання сполук Формули I, може бути переважним розділення продуктів реакції один від одного та/або від початкових матеріалів. Цільові продукти кожної стадії або ряду стадій відокремлюють та/або очищають до бажаного ступеня однорідності за загальними методиками в даній області. Звичайне таке розділення включає багатофазну екстракцію,

кристалізацію з розчинника або суміші розчинників, дистиляцію, сублімацію або хроматографію. Хроматографія може включати будь-яку кількість способів, включаючи, наприклад, зворотньофазову і з нормальною фазою; гель-фільтрацію, іонообмінну, високого, середнього і низького тиску рідинну хроматографію і пристрої; аналітичну в малому масштабі; хроматографію псевдорухомого шару (SMB) і препаративну тонкошарову хроматографію, а також способи тонкошарової хроматографії малого масштабу і флеш-хроматографію.

Інший клас способів розділення включає обробку суміші реагентом, що вибірково зв'язує, або іншим способом, який робить бажаний продукт, початковий матеріал, що не прореагував, продукт реакції т.п. відокремлюваним. Такі реагенти включають адсорбенти або абсорбенти, такі як активоване вугілля, молекулярні сита, іонообмінні середовища і т. п. В альтернативному варіанті реагенти можуть бути кислотами у разі основ, основами, у разі кислотного матеріалу, зв'язуючими реагентами, такими як антитіла, білки, селективними хелатуючими агентами, такими як краун-ефіри, рідкими / рідкими іонними реагентами екстракції (LIX) і т. п.

Вибір відповідних способів розділення, залежить від природи використовуваних матеріалів, таких як температура кипіння і молекулярна вага при дистиляції і сублімації, наявність або відсутність полярних функціональних груп при хроматографії, стабільність матеріалів в кислому і лужному середовищі в багатофазній екстракції, і т. п.

Суміші діастереомерів можуть бути розділені на індивідуальні діастереомери на основі їх фізичних і хімічних відмінностей способами, добре відомими фахівцям в даній області техніки, наприклад, за допомогою хроматографії та/або фракційної кристалізації. Енантіомери можуть бути розділені шляхом перетворення енантіомерної суміші на діастереомерну суміш реакцією з відповідною оптично активною сполукою (наприклад, хіральним допоміжним агентом, таким як хіральний спирт або хлорангідрид кислоти Мошера), розділенням діастереомерів і перетворенням (наприклад, гідролізом) окремих діастереомерів у відповідні чисті енантіомери. Крім того, деякі із сполук за даним винаходом можуть бути атропізомерами (наприклад, заміщені біарили) і розглядаються в рамках об'єму даного винаходу. Енантіомери можуть бути розділені з використанням колонки хіральної ВЕРХ.

Окремий стереоізомер, наприклад, енантіомер, по суті вільний від його стереоізомерів може бути одержаний розділенням рацемічної суміші з використанням такого способу, як утворення діастереомерів з використанням оптично активного розділяючого агента (Eliel, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Рацемічні суміші хіральних сполук за винаходом можуть бути розділені і виділені будь-яким відповідним способом, включаючи: (1) формування іонних діастереомерних солей з хіральними сполуками і розділення шляхом фракційної кристалізації або інших способів, (2) утворення діастереомерних сполук з хіральними дериватизуючими реагентами, розділення діастереомерів і перетворення на чисті стереоізомери, і (3) розділення, по суті чистих або збагачених стереоізомерів безпосередньо в хіральних умовах, таких як хіральний абсорбент при ВЕРХ або НКРХ (Надкритична рідинна хроматографія). Див. White and Burnett (2005) Jour. of Chrom. A1074:175-185 і "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", (1993) Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York.

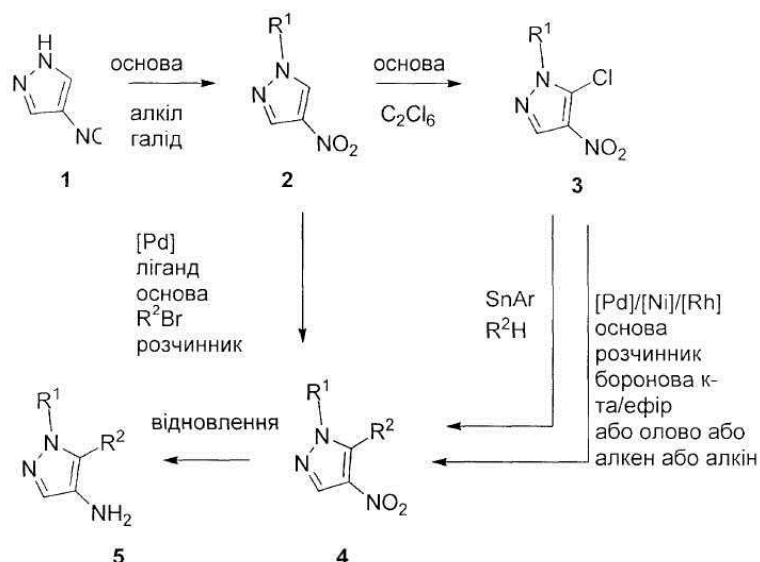
За способом (1), діастереомерні солі можуть бути одержані реакцією енантіомерно чистих хіральних основ, таких як бруцин, хінін, ефедрин, стрихнін-метил-б-фенілетиламіну (амфетамін), і т. п. з асиметричними сполуками, які несуть кислотну функціональну групу, такими як карбонові кислоти і сульфонові кислоти. Діастереомерні солі можуть бути активовані для розділення фракційною кристалізацією або іонною хроматографією. Для розділення оптичних ізомерів аміносполук, додавання хіральних карбонових або сульфонових кислот, таких як камфорсульфонові кислоти, винної кислоти, мигдалевої кислоти або молочної кислоти може привести до утворення діастереомерних солей.

Альтернативно, за способом (2), субстрат для розділення піддають взаємодії з одним енантіомером хіральної сполуки з утворенням діастереомерної пари (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Діастереомерні сполуки можуть бути одержані реакцією асиметричних сполук з енантіомерно чистими хіральними дериватизуючими реагентами, такими як ментилпохідні, з подальшим розділенням діастереомерів і гідролізом з одержанням чистого або збагаченого енантіомера. Спосіб визначення оптичної чистоти включає одержання хіральних складних ефірів, наприклад, ментилових ефірів, наприклад, (-) ментилхлорформіату, у присутності основи, або ефіру Мошера, альфа-метокси-альфа-(трифторметил)фенілацетату (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165) і аналізу спектру ЯМР ¹H у присутності двох атропізомерних енантіомерів або діастереомерів. Стабільні діастереомери атропізомерних сполук можуть бути розділені і

виділені нормальною і зворотньофазовою хроматографією відповідно до способів розділення атропізомерних нафтил-ізохінолінів (WO 96/15111). За способом (3), рацемічна суміш двох енантіомерів може бути розділена за допомогою хроматографії з використанням хіральної нерухомої фази ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Збагачені або очищені енантіомери можна виділити способами, використовуваними для розділення інших хіральних молекул з асиметричними атомами вуглецю, такими як оптичне обертання і круговий дихроїзм.

ОСНОВНІ МЕТОДИКИ ОДЕРЖАННЯ

Схема 1: синтез 4-амінопіразолових сполук 5 з нітро-1Н-піразолу 1.



де R^1 і R^2 є такими, як тут визначено.

На Схемі 1 показано ілюстративний синтез 4-амінопіразолових сполук 5. 4-нітро-1Н-піразол 1 конвертують в 1-заміщені-4-нітро-1Н-піразолові сполуки 2 за допомогою обробки основою у відповідному розчиннику або без нього, з подальшим додаванням алкілюючого агента, такого як диметилсульфат. Сполуку 2 може бути конвертовано в 5-хлор-4-нітро-1Н-піразол 3 за допомогою обробки основою, такою як гексаметилдисілазид літію, або $nBuLi$ у відповідному розчиннику, такому як ТГФ (тетрагідрофуран) при відповідній температурі, такої як $-78^\circ C$. Сполуку 3 може бути конвертовано в сполуку 4 за допомогою прямої SnAr, або реакції крос-сполучення, що каталізується перехідним металом, наприклад реакційні умови Сузукі, Соногашири, Хека, Бухвальда, Голберга відомими способами. 4-Амінопіразол 5 може бути синтезовано з 4 за допомогою відповідних способів відновлення, таких як обробка цинковим порошком і форміатом амонію в тетрагідрофурані, або гідрогенізація з H_2 і каталізатором перехідного металу, такого як паладій на вугіллі.

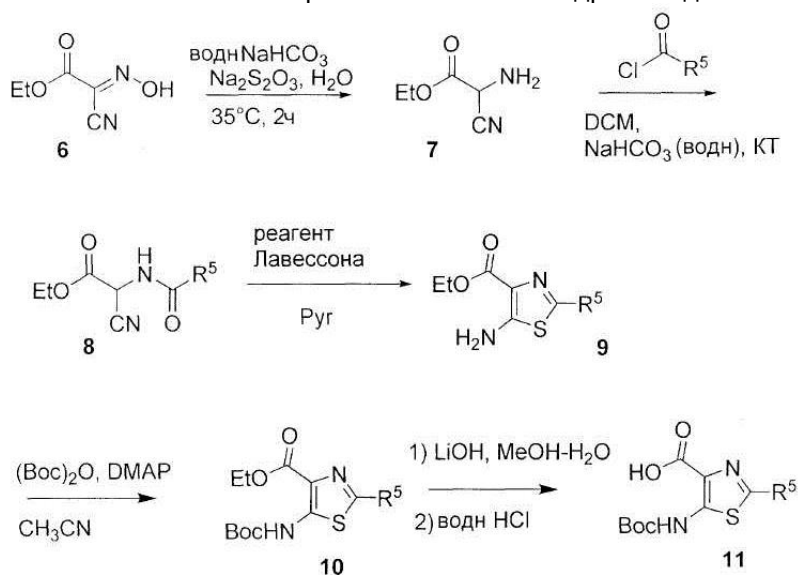
Реакція зв'язування Бухвальда може бути проведена в умовах Бухвальда з паладієвим каталізом за допомогою реагентів прекаталізатора паладациклу і ліганда з наступної таблиці, як описано в: Biscoe et al (2008) J. Am. Chem. Soc. 130:6686-6687; Kinzel et al (2010) J. Am. Chem. Soc. 132:14073-14075; Molander et al (2012) J. Am. Chem. Soc. 134:11667-11673; Walker et al (2004) Angew. Chem. Int. Ed. 43:1871; Billingsley et al (2007) Angew. Chem. Int. Ed. 46:5359-5363; US 6946560; US 7026498; US 7247731; US 7560582; US 6307087; US 6395916; US 7223879; US 7858784, які включені за допомогою посилання. Такі реагенти є комерційно доступними (Johnson Matthey Inc., Wayne, PA; Sigma Aldrich Fine Chemical, St. Louis, MO; Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA).

Каталізатори і ліганди Бухвальда	Назва	Регістраційний № CAS
2-Дидиклогексилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)біфеніл	DavePhos	213697-53-1
2-Дидиклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл	XPhos	564483-18-7
2-Дидиклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл	SPhos	657408-07-6
2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл	tBuXPhos	564483-19-8

(2-біфеніл)дициклогексилфосфін	CyJohnPhos	247940-06-3
(2-біфеніл)ди-трет-бутилфосфін	JohnPhos	224311-51-7
Натрію 2'-дициклогексилфосфіно-2,6 диметокси-1,1'-біфеніл-3-сульфонат гідрат	SPhos [водорозчинний]	1049726-96-6
2-ди-трет-бутилфосфіно-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл	Тетраметил tBuXPhos	857356-94-6
2-Дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропоксибіфеніл	RuPhos	787618-22-8
2'-(Дифенілфосфіно)-N, N'-диметил-(1,1'-біфеніл)-2-амін, 2-Дифенілфосфіно-2'-(N, N'-диметиламіно)біфеніл	PhDave-Phos	240417-00-9
2'-(ди-трет-бутилфосфіно)-N, N'-диметилбіфеніл-2-амін	t-BuDavePhos	224311-49-3
2-Дициклогексилфосфіно-2'-метилбіфеніл, 2-метил-2'-дициклогексилфосфінобіфеніл	MePhos	251320-86-2
2-ди-трет-бутилфосфіно-2'-метилбіфеніл	tBuMePhos	255837-19-5
Au(MeCN)SbF ₆	JohnPhos	866641-66-9
(2-біфеніл)ди-трет-бутилфосфінзолота (I) хлорид, 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфенілзолота (I) хлорид	JohnPhos AuCl	854045-93-5
2-Дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфенілзолота (I) хлорид	XPhos AuCl	854045-94-6
2-Дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл золота (I) біс (трифторметансульфоніл)імід	XPhos AuNTf ₂	934506-10-2
2-(Дициклогексилфосфіно)3,6-диметокси-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл	BrettPhos	1070663-78-3
RuPhos Pd G1 Метил-т-бутил ефірний адукт		
Хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II)	XPhos Паладацикл	1028206-56-5
Хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметокси-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетилфеніл)]паладій(II) - метил-т-бутил ефірний адукт	SPhos Паладицикл	
t-BuXPhos паладій (II) фенетиламінхлорид	tBuXPhos Pd G1	1142811-12-8
2-{біс[3,5-біс(трифторметил)феніл]фосфіно}-3,6-диметокси -2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл	JackiePhos	1160861-60-8
2-(ди-трет-бутилфосфіно)-2',4',6'- триізопропіл-3,6-диметокси-1,1'-біфеніл	tBuBrettPhos	1160861-53-9
Дициклогексил(2',4',6'-триметокси [1,1'-біфеніл]-2-іл)-фосфін		1000171-05-0
BrettPhos Pd G1 метил-т-бутил ефірний адукт		
Хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II)	Xphos Pd G2	1310584-14-5
Хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметокси-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II)	SPhos Pd G2	1375325-64-6
Хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II)	RuPhos Pd G2	1375325-68-0
Хлор[(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-біс(N, N'-диметиламіно)-1,1'-біфеніл)-2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II)	CPhos-Pd-G2	
[(2-Дициклогексилфосфіно-2',6'-біс(N, N'-диметиламіно) -1,1'-біфеніл)-2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)] паладію (II) метансульфонат	CPhos-Pd-G3	
[(2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)-2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)] палідію (II) метансульфонат	tBuXPhos-Pd-G3	
(2-Дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II) метансульфонат	RuPhos-Pd-G3	
(2-Дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II)	XPhos-Pd-G3	

метансульфонат		
[(2-ди-циклогексилфосфіно-3,6-диметокси-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)-2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II) метансульфонат	BrettPhos-Pd-G3	
[(2-{біс[3,5-біс(трифторметил)феніл]фосфін}-3,6-диметокси- 2',4',6'- триізопропіл-1,1'-біфеніл) -2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II) метансульфонат	JackiePhos-Pd-G3	
Me ₄ -трет-бутил XPhos-AuMeCN SbF ₆		1334547-72-6
tBuXPhos Au(MeCN)SbF ₆		1140531-94-7
RuPhos Au(MeCN)SbF ₆		
SPhos Au(MeCN)SbF ₆		1236160-37-4
XPhos Au(MeCN)SbF ₆		1215877-64-7
Me ₄ -трет-бутил XPhos-AuCl		1140907-91-0
tBuXPhos AuCl		
RuPhos AuCl		1261452-57-6
SPhos AuCl		854045-95-7
CyJohnPhos AuCl		854045-92-4
BrettPhos AuCl		1334547-75-9
JohnPhos AuNTf ₂		1036000-94-8
Me ₄ -трет-бутил XPhos-AuNTf ₂		
tBuXphos AuNTf ₂		1190991-33-3
SPhos AuNTf ₂		1121960-90-4
CyJohnPhos AuNTf ₂		1016161-75-3
CPhos AuNTf ₂		
RuPhos AuNTf ₂		
BrettPhos AuNTf ₂		1296269-97-0
DavePhos AuNTf ₂		1188507-66-5
CPhos		1160556-64-8
Хлор(натрій-2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметокси-1,1'-біфеніл-3'-сульфонат)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II)		
Di-Ad-BrettPhos		1160861-59-5
Дициклогексил(2-(2-метоксинафтален-1-іл)феніл)фосфін		1309570-98-6
tert-BuBrettPhos-Pd-G3		
di-Ad-Johnphos-G3		

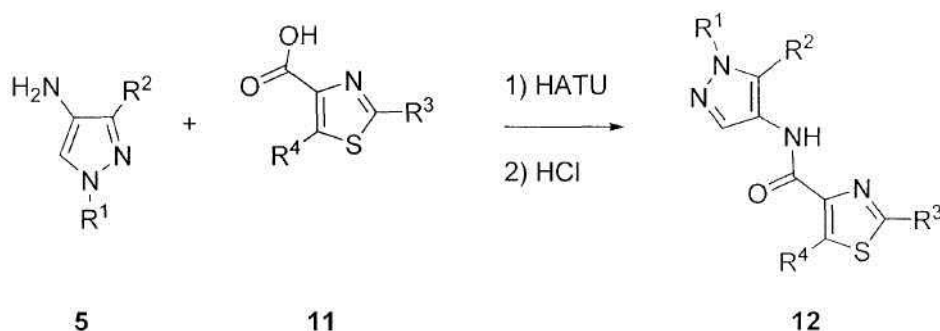
Схема 2: синтез 4-карбокси-тіазолів 11 з гідроксамідних сполук 6



5 де R^5 є таким, як тут визначено.

На Схемі 2 показаний ілюстративний синтез 4-карбокси-тіазолів 11 з гідроксамідних сполук 6. Відновлення сполуки 6 за допомогою поновлюючого реагенту у відповідному розчиннику, такому як $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ у воді дає 7, яка може бути конвертована в 8 за допомогою ацилюючого реагенту у відповідному розчиннику з відповідною основою, такою як бензоїлхлорид в дихлорметані з бікарбонатом натрію. Сполуку 8 може бути конвертовано в 9 за допомогою реагенту, що містить сірку, у відповідному реагенті, такому як реактив Лавессона в піридині, і захищено в сполуку 10 за допомогою відповідної захисної групи, такої як Вос (трет-бутилоксикарбоніл). Ефірний гідроліз сполуки 10 з використанням відповідної основи і розчинника, таких як LiOH в метанолі і воді дає 11.

Схема 3: синтез 2-заміщених, 4-карбокси-5-амінотіазолів 11 за допомогою C-2 бромовання 12 з подальшою реакцією Сузукі 13



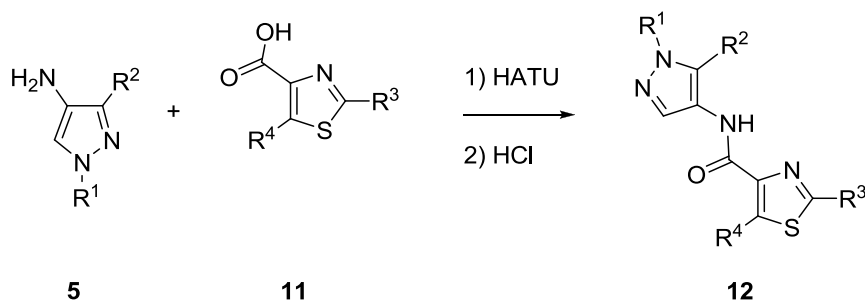
де R^5 є таким, як тут визначено.

На Фіг. 3 показаний ілюстративний синтез 2-заміщених, 4-карбокси-5-амінотіазолів 11 за допомогою C-2 бромовання ефірів 5-амінотіазол-4-карбоксилату, таких як 12 з подальшою реакцією Сузукі ефірів 2-бром-5-(трет-бутоксикарбоїламіно)тіазол-4-карбоксилату, таких як 13. Ефіри 5-амінотіазол-4-карбоксилату, такі як 12 можуть бути бромовані з одержанням 13 за допомогою бромуючого реагенту у відповідному розчиннику, такому як NBS (N-бромсукцинімід) в дихлорметані. Реакція сполучення типу Сузукі корисна для приєднання гетероциклу або гетероарилу за допомогою заміщення галіду у 2-му положенні тіазолового, піридинового, піразинілового або піримідинілового кільця при синтезі сполук Формули I. Наприклад, 2-бром (або хлор) тіазол 13 може взаємодіяти з приблизно 1.5 еквівалентами реагенту арил-, гетероциклі- або гетероарилборонової кислоти або ефіру і надлишком водного карбонату натрію в ацетонітрилі. Додають каталітичну кількість, або більше, нізковалентного паладієвого реагенту, такого як біс (трифенілфосфін)паладію (II) дихлорид. Можуть використовуватися різні боронові кислоти або боронові ефіри. Боронові ефіри включають пінаколінові ефіри (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл). Також, атом азоту гетероциклу або гетероарилу може бути захищений, наприклад у вигляді N-THP. В деяких випадках використовують ацетат калію замість карбонату натрію для доведення pH водного шару. Реакція може бути нагріта до приблизно 140-150 °C при підвищеному тиску в мікрохвильовій печі, такий як Biotage Optimizer (Biotage, Inc.) протягом 10-30 хвилин. Вміст екстрагують етилацетатом, або іншим органічним розчинником. Після евапорації органічного шару продукт крос-сполучення Сузукі може бути очищений на силікагелі за допомогою зворотньо-фазової ВЕРХ.

Різні паладієві каталізатори можуть використовуватися протягом стадії скріплення Сузукі для утворення ілюстративних сполук Формули I. Нізковалентні, Pd(II) і Pd(0) каталізатори можуть бути використані в реакції крос-сполучення Сузукі, включаючи $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Pd(t-Bu)_3 , PdCl_2dppf , CH_2Cl_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, Pd(Oac)/PPh_3 , $\text{Cl}_2\text{Pd}[(\text{Pet}_3)]_2$, Pd(DIPHOS)_2 , $\text{Cl}_2\text{Pd(Bipy)}$, $[\text{PdCl}(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2)]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P(o-tol)}_3]_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P(o-tol)}_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P(фурил)}_3$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P(фурил)}_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd(PmePh}_2)_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P(4-F-Ph)}_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P(C}_6\text{F}_5)_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P(2-COOH-Ph)(Ph)}_2]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P(4-COOH-Ph)(Ph)}_2]_2$, та інкапсульовані каталізатори $\text{Pd EnCat}^{\text{TM}}$ 30, $\text{Pd EnCat}^{\text{TM}}$ TPP30, і $\text{Pd(II)EnCat}^{\text{TM}}$ BINAP30 (US 2004/0254066).

Для видалення паладію після реакцій Сузукі, Сузукі-Міяури або Бухвальда можуть бути використані різні абсорбенти акцептори паладію. Конкретні втілення акцепторів паладію включають FLORISIL®, SILIABOND®Thiol, і SILIABOND® Thiourea. Інші акцептори паладію включають силікагель, скло з контрольованим розміром пор (TosoHaas), і дериватизований слабозшитий полістирен QuadraPure™ AEA, QuadraPure™ IMDAZ, QuadraPure™ MPA, QuadraPure™ TU (Reaxa Ltd., Sigma-Aldrich Chemical Co.).

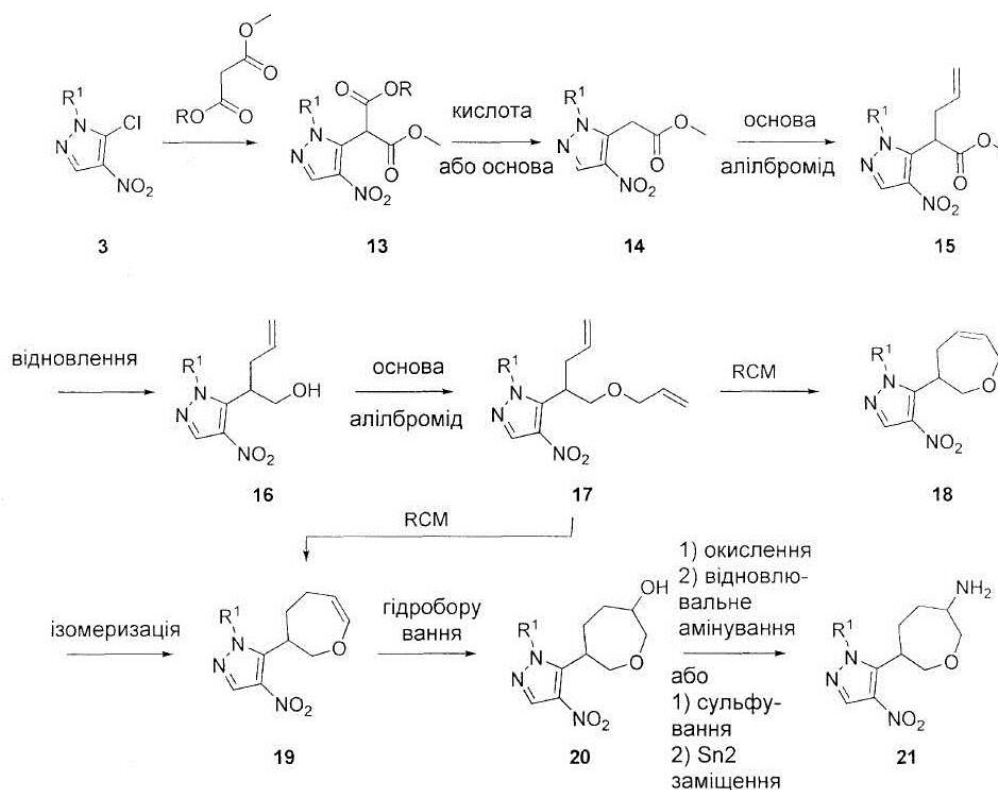
Схема 4: синтез зв'язаних піразол-тіазолових сполук 12 за допомогою зв'язування 4-амінопіразолових сполук 5 і 2-заміщених, 4-карбокси-5-амінотіазолів 11



де R^1 , R^2 і R^3 є такими, як тут визначено.

На Схемі 4 показаний ілюстративний синтез зв'язаних піразол-тіазолових сполук 12. Зв'язування 4-амінопіразолових сполук 5 і 2-заміщених, 4-карбокси-5-амінотіазолів 11 з амідуючим (пептид) зв'язуючим реагентом, таким як дициклогексилкарбодіімід (DCC), діізопропілкарбодіімід (DIC), HATU (О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат), HBTU (О-(Бензотриазол-1-іл)-N, N,N,N'-тетраметилуронію гексафторфосфат, або PYBOP ((Бензотриазол-1-ілокси)трипіролідінфосфонію гексафторфосфат) у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан або ДМФ, дає амідний зв'язок в сполучі 12 (Hermanson, G. in Bioconjugate Techniques, 2nd Edition (2008) Academic Press, San Diego). Вос та інші захисні групи сполуки 12 можуть бути видалені в звичайних умовах, для видалення Вос, Fmoc або інших кислотно-лабільних захисних груп з 4-аміногрупи сполуки 5 в умовах, таких як HCl в діоксані і воді або трифтороцтова кислота в дихлорметані.

Схема 5: синтез 6-(4-нітро-1Н-піразол-5-іл)оксепан-3-амінових сполук 21 з 5-хлор-4-нітро-1Н-піразолових сполук 3

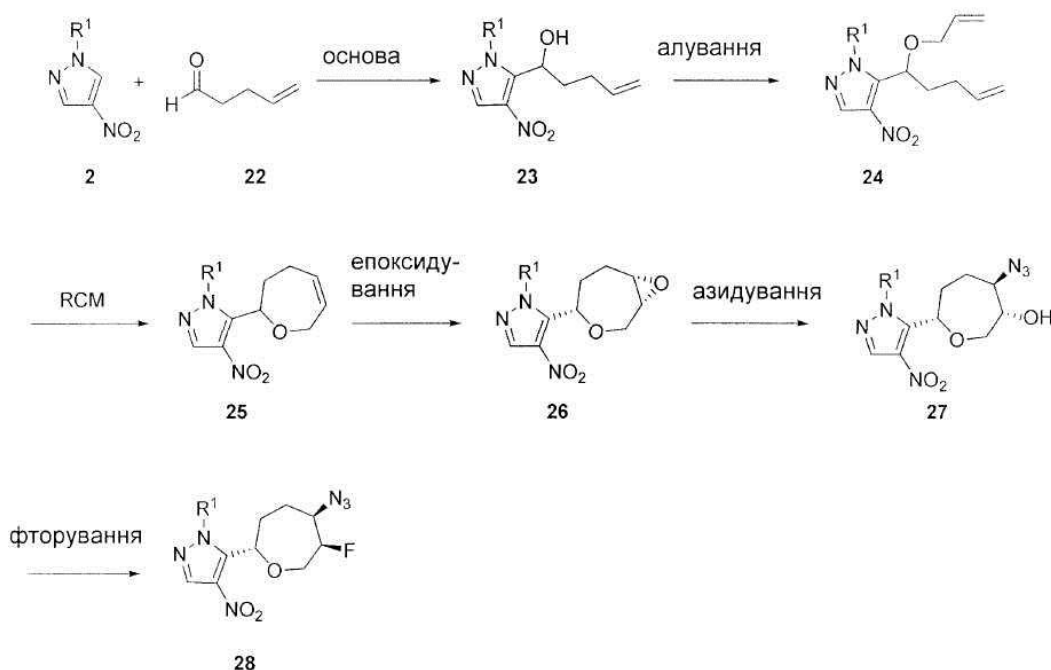


де R^1 є таким, як тут визначено.

На схемі 5 показаний ілюстративний синтез 6-(4-нітро-1Н-піразол-5-іл)оксепан-3-амінових сполук 21, таких як 6-(1-метил-4-нітро-1Н-піразол-5-іл)оксепан-3-амін, де R є метилом, з 5-хлор-4-нітро-1Н-піразолових сполук 3. Заміщення хлору в сполучі 3 на диметилмалонат у присутності основи, такої як карбонат калію, у відповідному розчиннику, такому як ДМСО, або аналогічними способами, описаними в літературі, дає 2-(1-заміщені-4-нітро-1Н-піразол-5-іл) малонатні сполуки 13. Декарбоксилювання 13 в лужній, кислій або комбінації даних середовищ, описаних в літературі, дає сполуки алкіл 2-(4-нітро-1Н-піразол-5-іл)ацетатного ефіру 14. Алування сполук 14 дає сполуки алкіл 2-(4-нітро-1Н-піразол-5-іл)пент-4-еноатного ефіру 15 з використанням відповідної основи, такої як гідрид натрію, у відповідному розчиннику, такому як ДМФ або

способами, описаними в літературі. Відновлення сполук 15 може бути виконано за допомогою відповідного поновлюючого реагенту, такого як DIBAL, у відповідному розчиннику, такому як ТГФ, або способами, описаними в літературі з одержанням 2-(4-нітро-1H-піразол-5-іл) пент-4-ен-1-олових сполук 16. Алування сполук формули 16 може давати 5-(1-(алілокси)пент-4-ен-2-іл)-4-нітро-1H-піразолові сполуки 17 з використанням відповідної основи, такої як гідрид натрію, у відповідному розчиннику, такому як ДМФ, або способами, описаними в літературі. Метатеза сполук 17, що замикає кільце, у відповідних умовах з використанням реагенту Граббса або споріднених каталізаторів на основі рутенію (RCM = рутеній, що каталізує метатезу) може давати 4-нітро-5-(2,3,4,7-тетрагідрооксепін-3-іл)-1H-піразолові сполуки 18. Ізомеризація сполук 18 з каталізаторами Граббса або Уілкінсона може дати 4-нітро-5-(2,3,4,5-тетрагідрооксепін-3-іл)-1H-піразолові сполуки 19. Сполуки 17 можуть бути безпосередньо конвертовані в сполуки 19 в однореакторній методиці з використанням умов для циклозамикаючої метатези, описаних в літературі. Гідроборування сполук 19 з використанням умов, описаних в літературі можуть давати 6-(4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-3-олові сполуки 20, які можуть бути окислені до кетону з подальшим відновним амінуванням з одержанням 6-(4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-3-амінових сполук 21, або за допомогою сульфонування з наступним заміщенням на аміновий реагент.

Схема 6: синтез 5-(5-азидо-6-фтороксепан-2-іл)-1-заміщених-4-нітро-1H-піразолових сполук 28 з 1-заміщених-4-нітро-1H-піразолових сполук 2

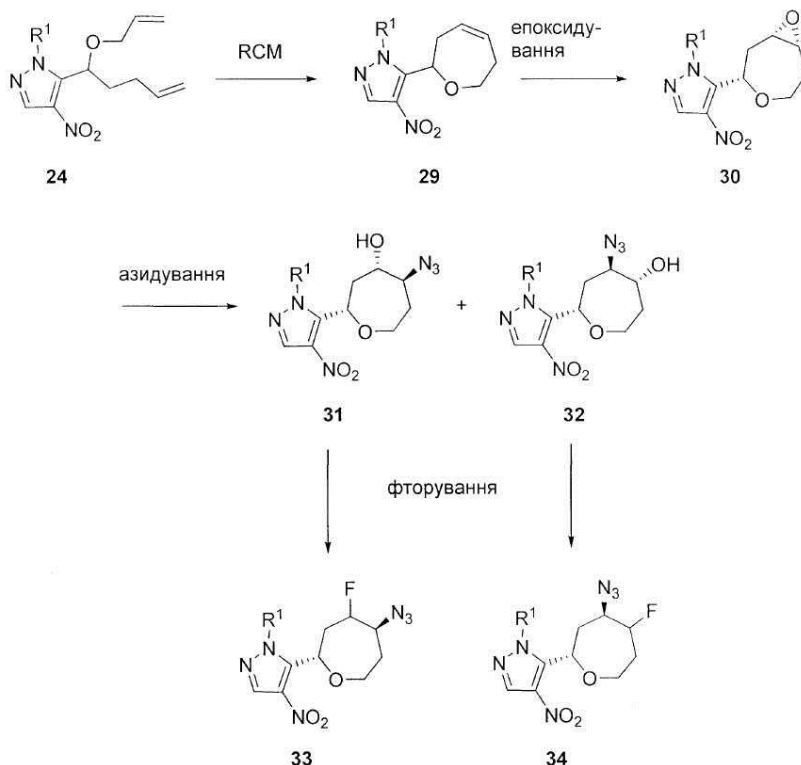


де R¹ є таким, як тут визначено.

На Схемі 6 показаний ілюстративний синтез 5-(5-азидо-6-фтороксепан-2-іл)-1-заміщених-4-нітро-1H-піразолових сполук 28 з 1-заміщених-4-нітро-1H-піразолових сполук 2. Взаємодія 2 і пент-4-еналу 22 з відповідною основою, такою як гексаметилдисилазид літію, у відповідному розчиннику, такому як ТГФ, при необхідній температурі або за допомогою методик, описаних в літературі, дає 1-(1-заміщені-4-нітро-1H-піразол-5-іл)пент-4-ен-1-олові сполуки 23. Нагрівання 23 з біс-алілкарбонатом у присутності відповідного каталізатора, такого як трис(добензиліденацетон)-дипаладій(0) і трифенілфосфін, в розчиннику, такому як діоксан, або за допомогою способів, описаних в літературі, дає 5-(1-(алілокси)пент-4-еніл)-1-заміщені-4-нітро-1H-піразолові сполуки 24. Циклізація 24 за допомогою нагрівання у відповідному розчиннику, такому як толуол з відповідним каталізатором, таким як каталізатор Граббса 1 покоління (RCM), або за допомогою способів, описаних в літературі, дає 1-заміщені-4-нітро-5-(2,3,4,7-тетрагідрооксепін-2-іл)-1H-піразолові сполуки 25. Обробка 25 за допомогою епоксидуючого реагенту, такого як m-CPBA (мета-хлорпербензойна кислота) в розчиннику, такому як дихлорметан, або аналогічними способами, описаними в літературі, дає 5-(3,8-діоксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-заміщені-4-нітро-1H-піразолові сполуки 26. Розкриття епоксиду 26 за допомогою азиду натрію відповідно до літературних способів дає 4-азидо-7-(1-заміщені-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-3-олові сполуки 27. Фторування 27 за допомогою реагенту, такого як деоксо-Фтор®, у відповідному розчиннику, такому як ДХМ, або за допомогою способів,

описаних в літературі, дає 28.

Схема 7: синтез 5-(5-азидо-4-фтороксепан-2-іл)-1-заміщених-4-нітро-1Н-піразолових сполук 33 і 5-(4-азидо-5-фтороксепан-2-іл)-1-заміщених-4-нітро-1Н-піразолових сполук 34 з 5-(1-(алілокси)пент-4-еніл)-1-заміщених-4-нітро-1Н-піразолових сполук 24



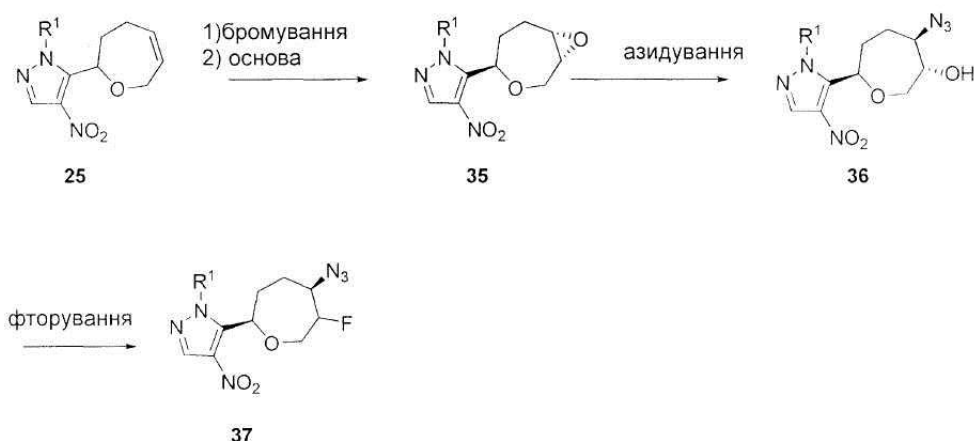
5

де R¹ є таким, як тут визначено.

На Схемі 7 показаний ілюстративний синтез 5-(5-азидо-4-фтороксепан-2-іл)-1-заміщених-4-нітро-1Н-піразолових сполук 33 і 5-(4-азидо-5-фтороксепан-2-іл)-1-заміщених-4-нітро-1Н-піразолових сполук 34 з 5-(1-(алілокси)пент-4-еніл)-1-заміщених-4-нітро-1Н-піразолових сполук 24. Циклізація 24 за допомогою нагрівання у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан, з відповідним каталізатором, таким як каталізатор Граббса 2 покоління (RCM) або за допомогою способів, описаних в літературі, дає 1-заміщені-4-нітро-5-(2,3,6,7-тетрагідрооксепін-2-іл)-1Н-піразолові сполуки 29. Епоксидування 29 за допомогою епоксидуючого реагенту, такого як m-CPBA, в розчиннику, такому як дихлорметан, або аналогічними способами, описаними в літературі, дає 5-(4,8-діоксабіцикло[5.1.0]октан-3-іл)-1-заміщені-4-нітро-1Н-піразолові сполуки 30. Обробка 30 за допомогою азидного реагенту (азидування) може дати суміш сполук з відкритим кільцем 5-азидо-2-(1-заміщених-4-нітро-1Н-піразол-5-іл)оксепан-4-олів 31 і 5-азидо-7-(1-заміщених-4-нітро-1Н-піразол-5-іл)оксепан-4-олів 32. Фторування 31 і 32 за допомогою фторуючого реагенту, такого як деоксо-Фтор®, у відповідному розчиннику, такому як ДХМ, або за допомогою способів, описаних в літературі, дає 33 і 34, відповідно.

20

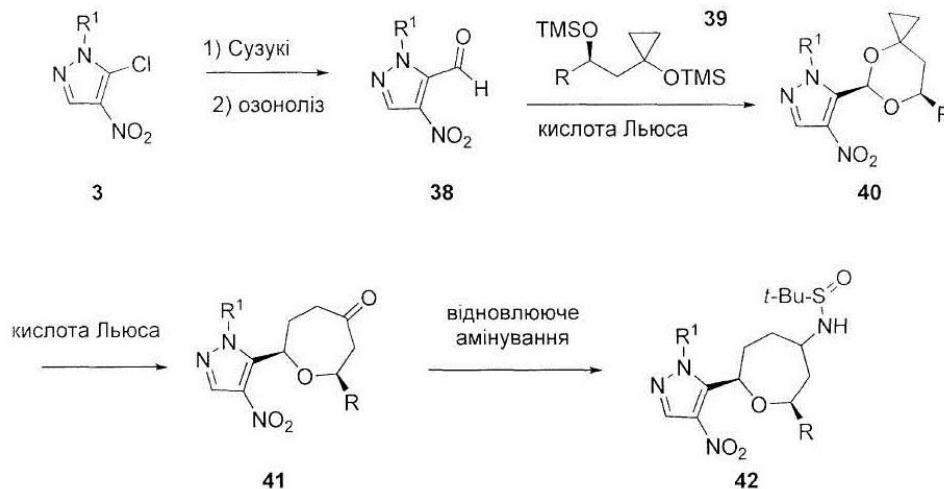
Схема 8: синтез 5-(5-азидо-6-фтороксепан-2-іл)-1-заміщених-4-нітро-1Н-піразолових сполук 37 з 1-заміщених-4-нітро-5-(2,3,4,7-тетрагідрооксепін-2-іл)-1Н-піразолових сполук 25



де R^1 є таким, як тут визначено.

На Схемі 8 показаний ілюстративний синтез 5-(5-азидо-6-фтороксепан-2-іл)-1-заміщених-4-нітро-1H-піразолових сполук 37 з 1-заміщених-4-нітро-5-(2,3,4,7-тетрагідрооксепін-2-іл)-1H-піразолових сполук 25. Обробка 25 за допомогою N-бромсукциніміду і оцтової кислоти у присутності молекулярних сит у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан, з подальшою обробкою карбонатом калію у відповідному розчиннику, такому як метанол, або за допомогою способів, описаних в літературі, дає 5-(3,8-діоксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-заміщені-4-нітро-1H-піразолові сполуки 35. Розкриття кільця епоксиду 25 за допомогою азиду натрію відповідно до літературних способів дає 4-азидо-7-(1-заміщені-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-3-олу сполуки 36. Фторування 36 за допомогою фторуєчого реагенту, такого як деоксо-Фтор®, в розчиннику, такому як ДХМ, або за допомогою способів, описаних в літературі, дає 37.

Схема 9: синтез 2-метил-N-(2-заміщених-7-(1-заміщених-4-нітро-1H-піразол-5-іл) оксепан-4-іл)пропан-2-сульфонамідних сполук 42 з 5-хлор-4-нітро-1H-піразолових сполук 3

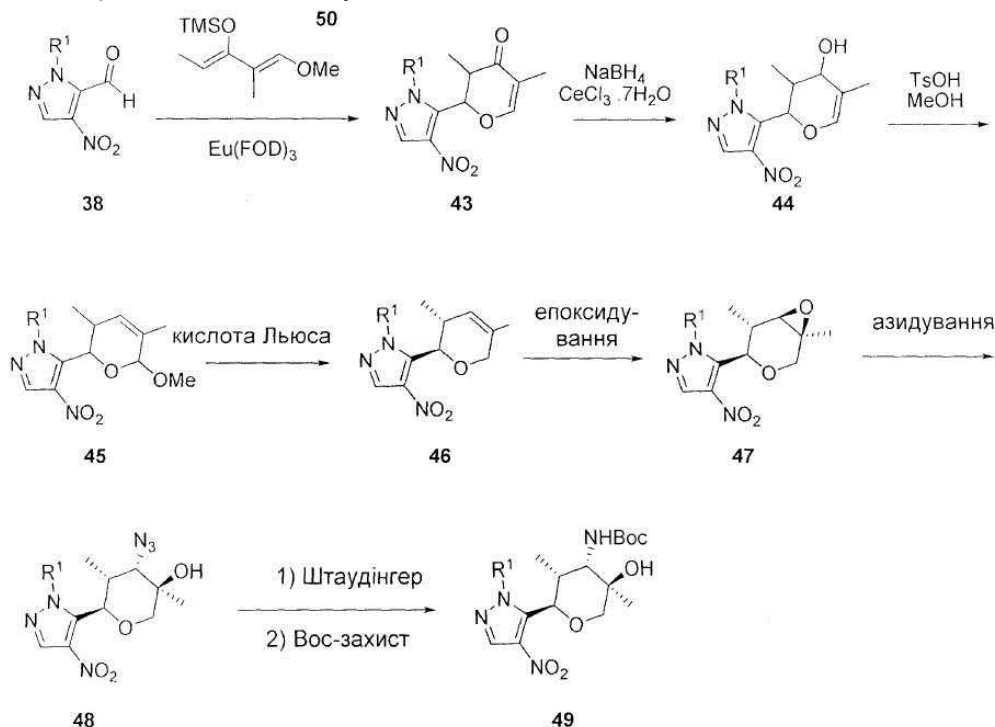


де R^1 є таким, як тут визначено.

На Схемі 9 показаний ілюстративний синтез 2-метил-N-(2-заміщених-7-(1-заміщених-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)пропан-2-сульфонамідних сполук 42 з 5-хлор-4-нітро-1H-піразолових сполук 3. Реакція Сузукі 3 за допомогою нагрівання з вінілтрифторборатом калію і карбонатом цезію в розчинниках, таких як ДМФ і вода, у присутності відповідного каталізатора, такого як 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладій(II) дихлориду дихлорметановий комплекс, з подальшою обробкою алкену, що вийшов, озonom у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан, або використовуючи способи, описані в літературі, дає 1-заміщені-4-нітро-1H-піразол-5-карбальдегідні сполуки 38. Обробка 38 з використанням (R)-триметил(1-(1-(триметилсилілокси)циклопропіл)пропан-2-ілокси)силанових сполук 39 і триметилсилілтрифлату у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан, або використовуючи способи, описані в літературі (Minbiole et al (2005) Org. Lett. 7:515), дає 5-((5R, 7R)-7-заміщені-4,6-діоксаспіро[2.5]октан-5-іл)-1-заміщені-4-нітро-1H-піразолові сполуки 40. Обробка 40 відповідною кислотою Льюїса, такий як тетрахлорид титану, в розчиннику, такому як дихлорметан, або

використовуючи способи, описані в літературі дає перегрупований продукт (5R, 7R)-2-заміщені-7-(1-заміщені-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-онові сполуки 41. Відновне амінування 41 за допомогою нагрівання з (R)-2-метилпропан-2-сульфонамідом у присутності відповідної кислоти Льюїса, такої як етоксид титану (IV), в розчиннику, такому як ТГФ з подальшою обробкою борогідридом натрію у відповідному розчиннику або використовуючи способи, описані в літературі, дає 42.

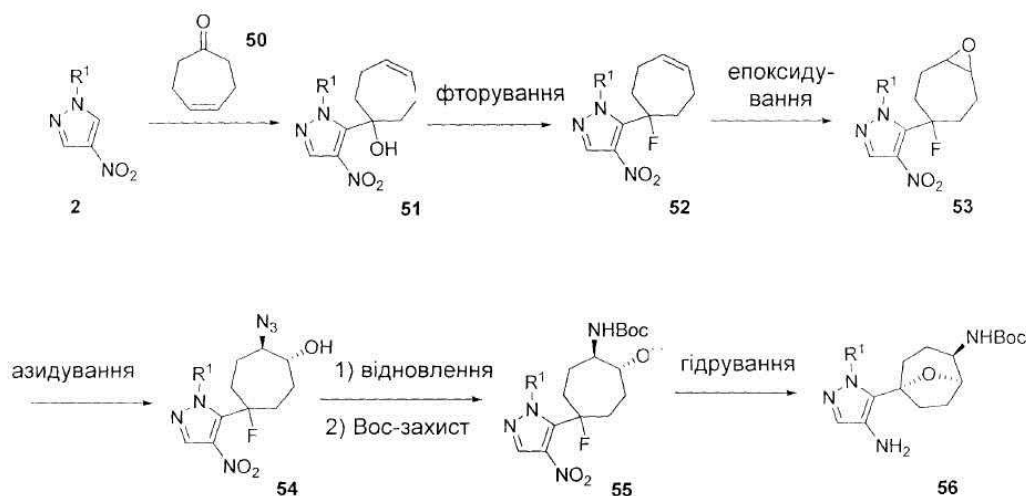
Схема 10: синтез трет-бутил (2R, 3R, 4S, 5R)-5-гідрокси-3,5-диметил-2-(1-заміщених-4-нітро-1H-піразол-5-іл)тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбаматних сполук 49 з 1-заміщених-4-нітро-1H-піразол-5-карбальдегідних сполук 38



де R¹ є таким, як тут визначено.

На Схемі 10 показаний ілюстративний синтез трет-бутил (2R, 3R, 4S, 5R)-5-гідрокси-3,5-диметил-2-(1-заміщених-4-нітро-1H-піразол-5-іл)тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбаматних сполук 49 з 1-заміщених-4-нітро-1H-піразол-5-карбальдегідних сполук 38. Нагрівання 38 з діеном ((1E, 3Z)-1-метокси-2-метилпента-1,3-дієн-3-ілокси)триметилсиланом 50 у присутності Resolve-Al™ EuFOD (Європій (III)-трис(1,1,1,2,2,3,3-гептафтор-7,7-диметил-4,6-октандіонату), реагенту Сіверса, Трис(6,6,7,7,8,8,8-гептафтор-2,2-диметил-3,5-октандіонату)європію, Sigma-Aldrich Product No. 160938, CAS No. 17631-68-4) у відповідному розчиннику, такому як хлороформ, або використовуючи способи, описані в літературі дає 3,5-диметил-2-(1-заміщені-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-2H-піран-4(3H)-онові сполуки 43. Обробка 43 відповідним поновлюючим агентом, таким як борогідрид натрію, у присутності гептагідрату хлориду церію (III) у відповідному розчиннику, дає 3,5-диметил-2-(1-заміщених-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-3,4-дигідро-2H-піран-4-олові сполуки 44. Нагрівання 44 з п-толуолсульфоною кислотою в метанолі або використовуючи способи, описані в літературі, дає перегрупований продукт, 5-(6-метокси-3,5-диметил-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)-1-заміщені-4-нітро-1H-піразолові сполуки 45. Обробка 45 кислотою Льюїса, такою як діетилеферат трифториду бору, і поновлюючим агентом, таким як триетилсилан, у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан або використовуючи способи, описані в літературі дає 5-(3,5-диметил-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)-1-заміщені-4-нітро-1H-піразолові сполуки 46. Епоксидування 46 за допомогою епоксидуючого реагенту, такого як m-CPBA, або аналогічними методиками, описаними в літературі, дає 5-(1,5-диметил-3,7-діоксабіцикло[4.1.0]гептан-4-іл)-1-заміщені-4-нітро-1H-піразолові сполуки 47. Розкриття епоксиду 47 за допомогою азиду натрію відповідно до літературних способів дає 4-азидо-3,5-диметил-6-(1-заміщених-4-нітро-1H-піразол-5-іл)тетрагідро-2H-піран-3-олові сполуки 48. Відновлення азиду Штаудінгера 48 за допомогою нагрівання з триметилфосфіном в ТГФ і воді з подальшим захистом аміну, що вийшов, за допомогою відповідної захисної групи, такий як Вос-захисна група з використанням показаних способів або описаних в літературі, дає 49.

Схема 11: синтез трет-бутил (5-(4-аміно-1-заміщених-1Н-піразол-5-іл)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-2-ілкарбаматних сполук 56 з 1-заміщених-4-нітро-1Н-піразолових сполук 2

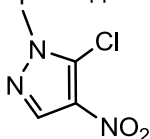


де R^1 є таким, як тут визначено.

На Схемі 11 показаний ілюстративний синтез трет-бутил (5-(4-аміно-1-заміщених-1Н-піразол-5-іл)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-2-ілкарбаматних сполук 56 з 1-заміщених-4-нітро-1Н-піразолових сполук 2. Взаємодія 2 з (Z)-циклогепт-4-еноном 50 і відповідною основою, такою як гексаметилдисилазид літію, при відповідній температурі в розчиннику, такому як ТГФ, або за допомогою способів, описаних в літературі, дає 1-(1-заміщені-4-нітро-1Н-піразол-5-іл)циклогепт-4-енолові сполуки 51. Фторування 51 за допомогою фторуючого реагенту, такого як деоксо-Фтор®, у відповідному розчиннику, такому як ДХМ, або за допомогою способів, описаних в літературі, дає 5-(1-фторциклогепт-4-еніл)-1-заміщені-4-нітро-1Н-піразолові сполуки 52. Епоксидування 52 за допомогою m-CPBA або аналогічних способів, описаних в літературі, дає 5-(4-фтор-8-оксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-заміщені-4-нітро-1Н-піразолові сполуки 53. Розкриття епсиду 53 за допомогою азиду натрію у відповідності з літературними способами дає 2-азидо-5-фтор-5-(1-заміщені-4-нітро-1Н-піразол-5-іл)циклогептанолові сполуки 54. Відновлення азиду Штаудінгера 54 за допомогою нагрівання з триметилфосфіном в ТГФ і воді з подальшим захистом одержаного аміну за допомогою відповідної захисної групи, такої як Вос-захисна група з використанням показаних способів або описаних в літературі, дає трет-бутил-(5-фтор-2-гідрокси-5-(1-заміщені-4-нітро-1Н-піразол-5-іл)циклогептилкарбаматні сполуки 55. Гідрогенування 55 за допомогою нагрівання при відповідній температурі у присутності відповідного каталізатора, такого як 10 % паладій на вугіллі в атмосфері водню у відповідному розчиннику, такому як суміш ТГФ і метанолу, дає 56.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1 5-хлор-1-метил-4-нітро-1Н-піразол



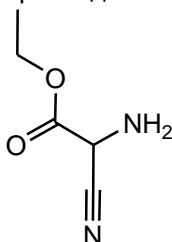
У 500 мл круглодонну колбу, що містить 4-нітро-1-Н-піразол (5 г, 44.2 ммоль) додали гідроксид натрію (1М, 200 мл) і диметилсульфат (31 мл, 330 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 г і суміші екстрагували CH_2Cl_2 (2×150 мл). Органічний шар розділили і розчинник випарили з одержанням 1-метил-4-нітро-1Н-піразолу у вигляді білого осаду (4.30 г, 76 %).

Відповідно до WO 2007/99326, в 500 мл 3-горлишкову круглодонну колбу додали 1-метил-4-нітро-1Н-піразол (4.30 г, 33.8 ммоль) і ТГФ (12 мл). Суміш охолодили до -78°C і гексаметилдисилазид літію в ТГФ (1М, 88.4 мл, 90 ммоль) додали по краплях через краплинну воронку протягом 20 хв. Коричневу суміш перемішували протягом 30 хв і нагрівали до -45°C протягом 30 хв. Розчин знову охолодили до -78°C і гексахлоретан (10.5 г, 44.2 ммоль), розчинений в ТГФ (20 мл), додали через краплинну воронку протягом 15 хв. Розчин перемішували протягом 2.5 г, нагрівали від -78°C до -40°C і реакцію проконтролювали за допомогою РХМС. Після завершення реакції, реакційну суміш погасили розчином насиченого NH_4Cl (150 мл), і додали етилацетат (100 мл). Органічний шар розділили і водний шар

екстрагували етилацетатом (100 мл). Об'єднаний органічний шар промили водою (150 мл), висушили над Na_2SO_4 і органічним розчинником випарували. Неочищений продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії (CH_2Cl_2 / 7 % MeOH) з одержанням 5-хлор-1-метил-4-нітро-1H-піразолу у вигляді білого осаду (1.40 г, 20 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 3.92 (s, 3H); ESIMS $m/z=162.0$ ($\text{M}+1$)

5

Приклад 2 етил 2-аміно-2-ціаноацетат

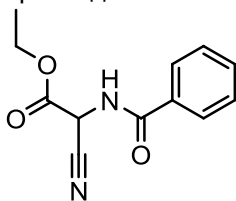


До перемішаного розчину (Е)-етил 2-ціано-2-(гідроксиіміно)ацетату (20 г, 0.14 моль) у воді (250 мл) додали насичений розчин NaHCO_3 у воді (160 мл), з подальшим додаванням $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (60 г, 0.423 моль). Реакційну суміш нагрівали до 35 °C і перемішували протягом додаткових 2 г. Потім її зробили насиченою за допомогою NaCl (150 г) і екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 350 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням етил 2-аміно-2-ціаноацетату у вигляді червоного масла (7.8 г, 43 %), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 4.45 (s, 1H), 4.34 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 129 [$\text{M}+\text{H}^+$].

10

15

Приклад 3 етил 2-бензамідо-2-ціаноацетат

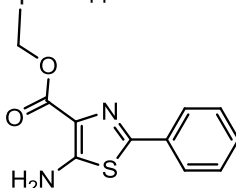


До перемішаного розчину сполуки етил 2-аміно-2-ціаноацетату (0.64 г, 5 ммоль) в ДХМ (15 мл) додали насичений розчин NaHCO_3 у воді (15 мл). При інтенсивному перемішуванні додали бензоїлхлорид (0.84 г, 6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 30 хв, після чого її екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 15 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (20 мл) і висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, сконцентрували під вакуумом. Одержаний залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (5:1 PE/EtOAc) з одержанням етил 2-бензамідо-2-ціаноацетату (0.25 г, 22 %) у вигляді білого осаду: ^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 7.83-7.85 (m, 2H), 7.59 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 233 [$\text{M}+\text{H}^+$].

20

25

Приклад 4 етил 5-аміно-2-фенілтіазол-4-карбоксилат



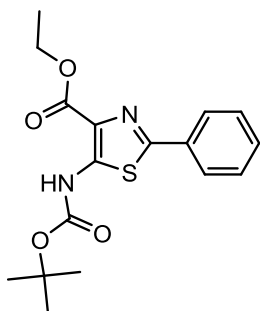
30

До перемішаного розчину сполуки етил 2-бензамідо-2-ціаноацетату (0.46 г, 2 ммоль) в піридині (20 мл) додали реагент Лавессона (0.81 г, 2 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 15 г. Потім її сконцентрували і розбавили EtOAc (40 мл). Розбавлену суміш промили водою (3 × 20 мл), сольовим розчином (10 мл), висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, і сконцентрували під вакуумом. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (10:1 PE/EtOAc) з одержанням етил 5-аміно-2-фенілтіазол-4-карбоксилату (0.2 г, 40 %) у вигляді жовтого осаду: ^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 7.80 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 3H), 4.43 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 249 [$\text{M}+\text{H}^+$].

35

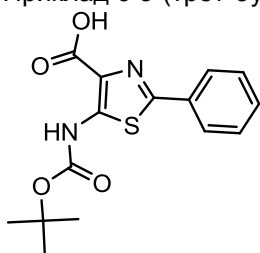
40

Приклад 5 етил 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-фенілтіазол-4-карбоксилат



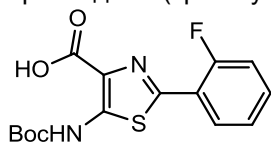
До розчину сполуки етил 5-аміно-2-фенілтіазол-4-карбоксилату (248 мг, 1 ммоль) в CH_3CN (10 мл) додали DMAP (6 мг, 0.05 ммоль) з подальшим $(\text{Boc})_2\text{O}$ (262 мг, 1.2 ммоль). Реакційну суміш витримали при кімнатній температурі протягом додаткових 30 хв. Потім суміш евапорували під вакуумом з одержанням етил 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-фенілтіазол-4-карбоксилату у вигляді червоного осаду (340 мг, 95 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад 6 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-фенілтіазол-4-карбонова кислота



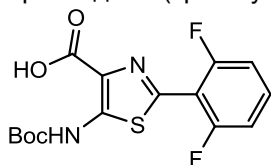
До розчину сполуки етил 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-фенілтіазол-4-карбоксилату (348 мг, 1 ммоль) у $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (10 мл, 1:1) додали $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (20 мг, 5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50-55 °C до витрачення початкового матеріалу за даними ТСХ. Її охолодили при приблизно 0-4 °C і додали по краплях конц. HCl до pH приблизно 5. Одержану суміш потім екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (2 × 20 мл), висушили над Na_2SO_4 , відфільтрували, і сконцентрували під вакуумом. Залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (50:1 ДХМ:MeOH) з одержанням 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-фенілтіазол-4-карбонової кислоти (0.22 г, 68 %) у вигляді білого осаду: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.69 (s, 1H), 7.89-7.91 (m, 2H), 7.46-7.47 (m, 3H), 1.57 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 321 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Приклад 7 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



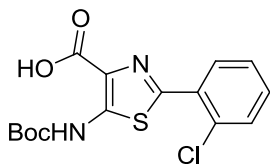
Слідуючи методикам з Прикладів 19-23 і як показано на схемі 2, 2-фторбензоїлхлорид конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.70 (s, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 1.57 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 339 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Приклад 8 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



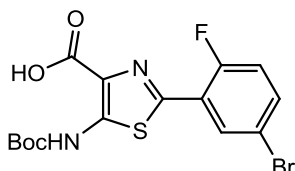
Слідуючи методикам з Прикладів 19-23 і як показано на схемі 2, 2, 6-дифторбензоїлхлорид конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ (ppm): 7.42-7.46 (m, 1H), 7.06 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 355 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Приклад 9 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2-хлорфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



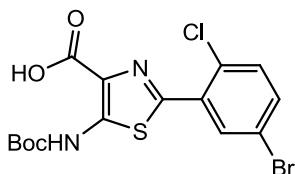
Слідуючи методикам з Прикладів 19-23 і як показано на схемі 2, 2-хлорбензоїлхлорид конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2-хлорфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 13.57 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 2H), 1.53 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 355 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Приклад 10 2-(5-бромо-2-фторфеніл)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонова кислота



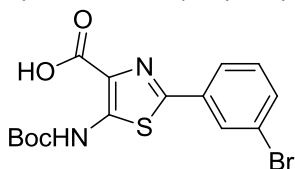
Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, 5-бромо-2-фторбензоїлхлорид конвертували в 2-(5-бромо-2-фторфеніл)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.70 (s, 1H), 8.32-8.34 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 1.57 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 418 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Приклад 11 2-(5-бромо-2-хлорфеніл)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонова кислота



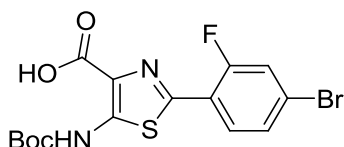
Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, 5-бромо-2-хлорбензоїлхлорид конвертували в 2-(5-бромо-2-хлорфеніл)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.70 (s, 1H), 8.31 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=2.5$ Hz, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 1.57 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 433 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Приклад 12 2-(3-бромфеніл)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонова кислота



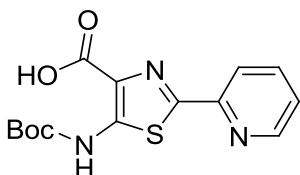
Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, 3-бромбензоїлхлорид конвертували в 2-(3-бромфеніл)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.68 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 1.57 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 399 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Приклад 13 2-(4-бромо-2-фторфеніл)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, 4-бромо-2-фторбензоїлхлорид конвертували в 2-(4-бромо-2-фторфеніл)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.67 (s, 1H), 8.07 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.57 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 417 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

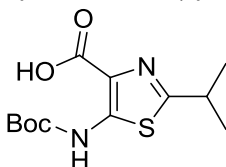
Приклад 14 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(піридин-2-іл)тіазол-4-карбонова кислота



До розчину піколінової кислоти (1.23 г, 10 ммоль), EDC·HCl (1.91 г, 10 ммоль) і НОВТ (1.35 г, 10 ммоль) в ТГФ (80 мл) додали DIPEA (3.6 г, 30 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш підтримували при цій температурі протягом 1 г, після чого додали розчин етил 2-аміно-2-ціаноацетату (1.28 г, 10 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 6 г. Потім її сконцентрували, і залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (5:1 PE/EtOAc) з одержанням етил 2-ціано-2-(піколінамідо)ацетату (0.7 г, 30 %) у вигляді жовтого осаду.

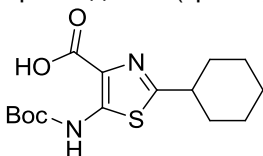
Слідуючи методикам з Прикладів 19-23 і як показано на схемі 2, етил 2-ціано-2-(піколінамідо)ацетат конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(піридин-2-іл)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.72 (s, 1H), 8.61 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=5.5$ Hz, $J=7.0$ Hz, 1H), 1.57 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 322 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Приклад 15 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота



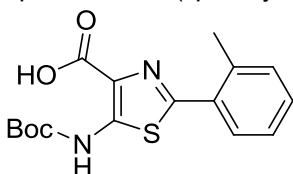
Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, ізобутирилхлорид конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-ізопропілтіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.54 (s, 1H), 3.16-3.21 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.37 (d, $J=7.0$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 287 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Приклад 16 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-циклогексилтіазол-4-карбонова кислота



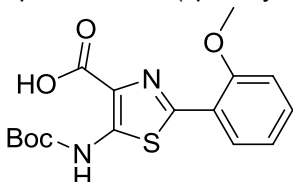
Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, хлорид циклогексанкарбонової кислоти конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-циклогексилтіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.53 (s, 1H), 2.84-2.89 (m, 1H), 2.08-2.12 (m, 2H), 1.84 (dd, $J=3.5$ Hz, $J=10.0$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.35-1.50 (m, 4H), 1.25-1.27 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 327 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Приклад 17 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-о-толілтіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, 2-метилбензоїлхлорид конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-о-толілтіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ (ppm): 7.34 (s, 1H), 7.13-7.22 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 335 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

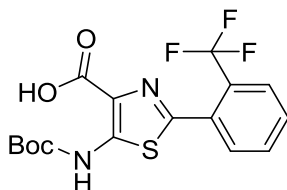
Приклад 18 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2-метоксифеніл)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, 2-метоксибензоїлхлорид конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2-метоксифеніл)тіазол-4-карбонову кислоту:

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ (ppm): 9.63 (s, 1H), 8.27 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 1.57 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 351 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Приклад 19 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбонова кислота

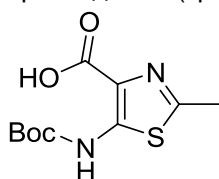


5

Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, 2-(трифторметил)бензоїлхлорид конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ (ppm): 7.76 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 3H), 1.46 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 389 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

10

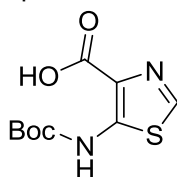
Приклад 20 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метилтіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, ацетилхлорид конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метилтіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.62 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.54 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 259 $[\text{M}+\text{H}^+]$

15

Приклад 21 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонова кислота



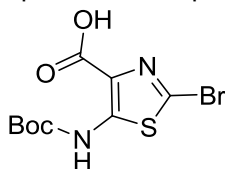
У атмосфері азоту (N_2), HCOOH (2.44 г, 53 ммоль) додали до Ac_2O (6.48 г, 63.6 ммоль) при 0 $^\circ\text{C}$. Після того, як їй дали нагрітися до кімнатної температури, реакційну суміш нагрівали при 50 $^\circ\text{C}$ протягом 15 г. Їй дали остигнути до кімнатної температури. Цей змішаний ангідрид кислоти потім додали по краплях в розчин етил 2-аміно-2-ціаноацетату (128 мг, 1 ммоль) в безводному ТГФ (5 мл) при 0 $^\circ\text{C}$. Потім охолоджуючу ванну видалили, реакційну суміш витримували при кімнатній температурі протягом додаткового 1 г. Реакційну суміш сконцентрували і очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (5:1 PE/EtOAc) з одержанням етил 2-ціано-2-формамідоацетату (110 мг, 70 %) у вигляді білого осаду.

20

25

Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, етил 2-ціано-2-формамідоацетат конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 1.55 (s, 9H); MS(ESI) m/z : 245 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Приклад 22 2-бromo-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонова кислота

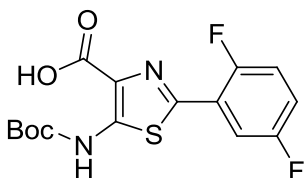


30

До розчину 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонової кислоти (1.72 г, 10 ммоль) в ДХМ (50 мл) додали за три порції NBS (1.95 г, 11 ммоль); реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш сконцентрували під вакуумом; залишок, що вийшов, очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (6:1 петролейний ефір-EtOAc) з одержанням 2-бromo-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонової кислоти (1.75 г, 70 %) у вигляді білого осаду: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 13.65 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 1.49 (s, 9H). MS(ESI) m/z : 324 $[\text{M}+\text{H}^+]$

35

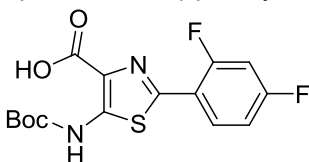
Приклад 23 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,5-дифторфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, 2,5-дифторбензоїлхлорид конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,5-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.68 (s, 1H), 7.87-7.91 (m, 1H), 7.15-7.26 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 1.57 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 357 $[\text{M}+\text{H}^+]$

5

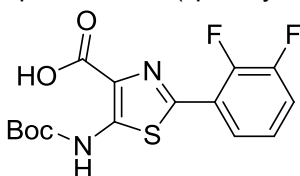
Приклад 24 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,4-дифторфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, 2,4-дифторбензоїлхлорид конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,4-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.66 (s, 1H), 8.16-8.21 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 1.62 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 357 $[\text{M}+\text{H}^+]$

10

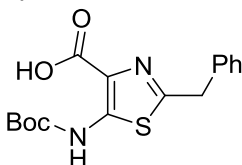
Приклад 25 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, 2,3-дифторбензоїлхлорид конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 7.45 (s, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 357 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

15

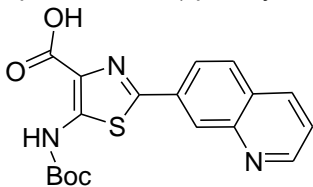
Приклад 26 2-бензил-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, 2-фенілацетилхлорид конвертували в 2-бензил-5-(трет-бутоксикарбоніламіно) тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.63 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 4.25 (s, 2H), 1.50 (s, 9H); MS(ESI) m/z : 335 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

20

Приклад 27 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(хінолін-7-іл)тіазол-4-карбоновая кислота

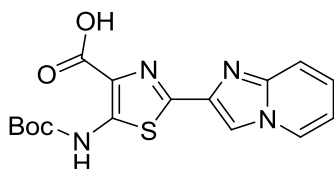


Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, хінолін-7-карбонілхлорид конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(хінолін-7-іл)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 500 MHz) δ (ppm): 10.14 (s, 1H), 9.11 (d, $J=5$ Hz, 1h), 8.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21-8.25 (m, 2H), 7.75-7.77 (m, 1H), 1.54 (s, 9H); MS(ESI) m/z : 372 $[\text{M}+\text{H}^+]$

25

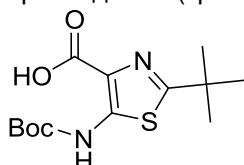
Приклад 28 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)тіазол-4-карбонова кислота

30



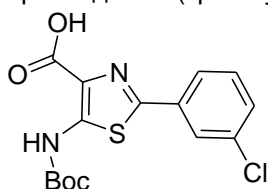
Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, імідазо[1,2-а]піридин-2-карбонілхлорид конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 10.12 (s, 1H), 8.58 (d, 5Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61(d, 5Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 1.53 (s, 9H); MS(ESI) m/z: 361 [M+H⁺].

Приклад 29 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-трет-бутилтіазол-4-карбонова кислота



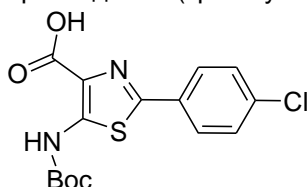
Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, півалоїлхлорид конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-трет-бутилтіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 9.55 (s, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.42 (s, 9H); MS(ESI) m/z: 301 [M+H⁺].

Приклад 30 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(3-хлорфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



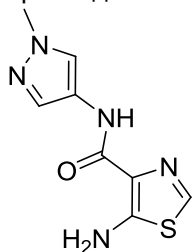
Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, 3-хлорбензоїлхлорид конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(3-хлорфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 9.67 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, J=7Hz, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 1.56 s, 9H); MS(ESI) m/z: 355 [M+H⁺].

Приклад 31 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(4-хлорфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



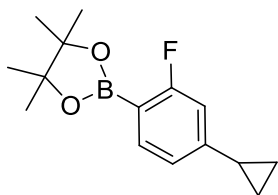
Слідуючи методикам з Прикладів 1-9 і показаним на Схемі 2, 4-хлорбензоїлхлорид конвертували в 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(4-хлорфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 9.66 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H); MS(ESI) m/z: 355 [M+H⁺].

Приклад 32 5-аміно-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл) тіазол-4-карбоксамід



Слідуючи методикам, показаним на Схемі 4, 1-метил-1H-піразол-4-амін, 5-(трет-бутоксикарбоніламіно) тіазол-4-карбонова кислота взаємодіяли з одержанням 5-аміно-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксаміду у вигляді білого осаду (13 мг, 32 %) за дві стадії. ESIMS m/z=336.1 (M+1)

Приклад 33 2-(4-циклопропіл-2-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан



Стадія А: 3-фтор-4-нітрофеніл трифторметансульфонат

До перемішаного розчину 3-фтор-4-нітрофенолу (10.00 г, 63.65 ммоль) і трифторметансульфонового ангідриду (20.0 мл, 119 ммоль, 1.87 екв.) в безводному ДХМ (100.0 мл) при 0 °С додали по краплях триетиламін (33.27 мл, 238.7 ммоль, 3.75 екв.). Одержану коричневу реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 г і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш поволі погасили водою і екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (1х), висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, і сконцентрували при зниженому тиску. Неочищене масло очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці з елюцією 0-65 % ДХМ/гексан з одержанням 15.67 г (85.1 %) 3-фтор-4-нітрофеніл трифторметансульфонату у вигляді масла. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (t, J=8.52 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H).

Стадія В: 4-циклопропіл-2-фтор-1-нітробензол

Суміш 3-фтор-4-нітрофеніл трифторметансульфонату (7.15 г, 24.73 ммоль), циклопропілборонової кислоти (2.55 г, 29.67 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладій(II) комплекс з дихлорметаном (1:1) (1.62 г, 1.98 ммоль), і 2М карбонату цезію у воді (19.8 мл, 39.56 ммоль) в толуолі (39.5 мл) дегазували протягом 20 хв. Реакційну суміш перемішували при 90 °С в атмосфері N₂ протягом 2.5 г. Реакційну суміш охолодили до КТ, розбавили етилацетатом (200 мл), і відфільтрували через шари целіту. Фільтрат промили сольовим розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, і сконцентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці з елюцією 0-75 % ДХМ/гексан з одержанням 4.11 г (91.7 %) 4-циклопропіл-2-фтор-1-нітробензолу у вигляді масла. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.98 (dd, J=10.2, 6.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.02 (m, 2H), 2.11 – 1.97 (m, 1H), 1.20 – 1.11 (m, 2H), 0.89 – 0.82 (m, 2H).

Стадія С: 4-циклопропіл-2-фторанілін

Суміш 4-циклопропіл-2-фтор-1-нітробензолу (3.36 г, 18.55 ммоль), порошкоподібного заліза (4.35 г, 77.9 ммоль), і 2М хлориду амонію у воді (19.8 мл) і 3:2:1 об/об EtOH:ТГФ: H₂O (86 мл) перемішували при кипінні із зворотним холодильником в атмосфері N₂ протягом 17 г. Реакційну суміш охолодили до КТ і відфільтрували через шари целіту. Шар целіту добре промили етилацетатом (~ 50 мл). Повільно додали насичений водний розчин NaHCO₃ до фільтрату для нейтралізації реакційної суміші. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промили водою і сольовим розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, і сконцентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці з елюцією 0-75 % етилацетат/гексан з одержанням 2.80 г (99 %) помаранчевого масла, яке затверділо при 20 °С. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.75 – 6.63 (m, 3H), 3.57 (s, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 1H), 0.93 – 0.83 (m, 2H), 0.64 – 0.51 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 152.3 [M+H]⁺.

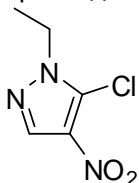
Стадія D: 4-циклопропіл-2-фтор-1-йодбензол

До перемішаної суміші 4-циклопропіл-2-фтораніліну (1.63 г, 10.78 ммоль) у воді (20 мл) при 0 °С додали концентровану сірчану кислоту (8.6 мл, 15.0 екв.) по краплях, при збереженні постійної температури при 0 °С. Розчин нітриту натрію (781.0 мг, 11.32 ммоль, 1.05 екв.) у воді (2.7 мл) додали і перемішували протягом 5 хвилин. Цю одержану реакційну суміш потім додали в розчин йодиду калію (3.76 г, 22.64 ммоль, 2.1 екв.) у воді (9.7 мл), і реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 3 г. ДХМ (400 мл) додали до охолодженої реакційної суміші. Двофазні шари розділили, і водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2 × 150 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним Na₂S₂O₄, водою і сольовим розчином, висушили над Na₂S₂O₄, відфільтрували, і сконцентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці з елюцією 100 % гептаном з одержанням 2.01 г (71.28 %) 4-циклопропіл-2-фтор-1-йодбензолу у вигляді прозорого масла. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, J=8.0, 6.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 1H), 1.09 – 0.95 (m, 2H), 0.79 – 0.56 (m, 2H).

Стадія Е: У пробірку для роботи під високим тиском помістили 4-циклопропіл-2-фтор-1-йодбензол (1.32 г, 5.04 ммоль), боронат біспінаколінового ефіру (1.53 г, 6.04 ммоль), ацетат калію (1.98 г, 20.15 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (368.5 мг, 0.50 ммоль), і N, N-диметилформамід (35 мл). Реакційну суміш дегазували за допомогою N₂

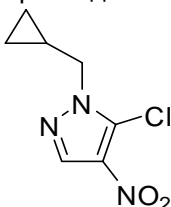
протягом 15 хвилин. Пробірку закрили і реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 16 г. Охолоджену реакційну суміш розбавили етилацетатом (75 мл) і водою (25 мл) і потім відфільтрували через шари целюти. Двофазні шари розділили і органічний шар промили водою і сольовим розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, і сконцентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на колонці з елюцією 0-75 % ЕА/гептан з одержанням 859.0 мг (65.1 %) 2-(4-циклопропіл-2-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану у вигляді прозорого масла. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 6.83 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J=10.8 Hz, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 1H), 1.33 (s, 12 H), 0.98 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 2H), 0.74 – 0.66 (m, 2H)

Приклад 34 5-хлор-1-етил-4-нітро-1H-піразол



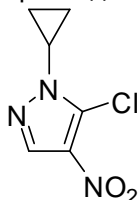
Слідуючи методиці для прикладу 1, використовуючи як початкову речовину 1-етил-4-нітропіразол, одержали 5-хлор-1-етил-4-нітро-1H-піразол у вигляді безбарвного осаду (1.3 г, 74 %). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 4.26 (q, J=7Hz, 2H), 1.50 (t, J=7Hz, 3H).

Приклад 35 5-хлор-1-циклопропілметил-4-нітро-1H-піразол



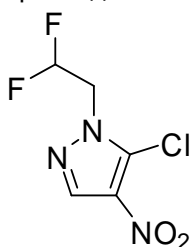
Слідуючи методиці для прикладу 1, використовуючи як початкову речовину 1-циклопропілметил-4-нітропіразол, одержали 5-хлор-1-циклопропілметил-4-нітро-1H-піразол у вигляді безбарвного масла (1.16 г, 56 %). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 4.07 (d, J=7Hz, 2H), 1.39-1.28 (m, 1H), 0.66-0.59 (m, 2H), 0.50-0.40 (m, 2H).

Приклад 36 5-хлор-1-циклопропіл-4-нітро-1H-піразол



Слідуючи методиці для прикладу 1, використовуючи як початкову речовину 1-циклопропіл-4-нітропіразол, одержали 5-хлор-1-циклопропіл-4-нітро-1H-піразол у вигляді безбарвного осаду (0.23 г, 63 %). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 2H).

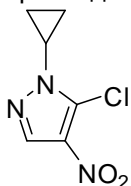
Приклад 37 5-хлор-1-(2,2-дифторетил)-4-нітро-1H-піразол



До перемішаного розчину 1-(2,2-дифторетил)-4-нітро-1H-піразолу (1.0 г, 5.13 ммоль) у безводному ТГФ (20 мл), охолоджену до -70 °С, додали по краплях розчин гексаметилдисилазиду літію (1 М в ТГФ, 8.47 мл, 8.47 ммоль). Після перемішування при -70 °С протягом 40 хв, реакційній суміші дали нагрітись до -55 °С протягом 20 хв. Після охолодження до -70 °С, повільно додали розчин перхлоретану (1.74 г, 7.34 ммоль) в ТГФ (10 мл) і реакційну суміш перемішували при -70 °С протягом 1.5 г. Насичений водний розчин хлориду амонію (30 мл) додали з подальшою водою (15 мл) і суміш екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари висушили над MgSO₄ і розчинником видалили при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало

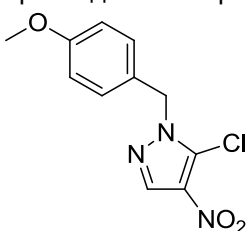
5-хлор-1-(2,2-дифторетил)-4-нітро-1H-піразол у вигляді сіро-білого осаду (438 мг, 37 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 6.18 (tt, $J=54.8, 4.2$ Hz, 1H), 4.58 (td, $J=12.8, 4.2$ Hz, 2H).

Приклад 38 5-хлор-1-циклопропіл-4-нітро-1H-піразол



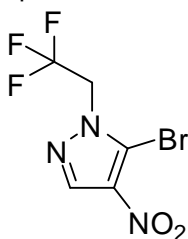
5 Відповідно до Прикладу 37, хлорування 1-циклопропіл-4-нітропіразолу дало 5-хлор-1-циклопропіл-4-нітро-1H-піразол у вигляді безбарвного осаду (0.23 г, 63 %). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 2H).

Приклад 39 5-хлор-1-(4-метоксибензил)-4-нітро-1H-піразол



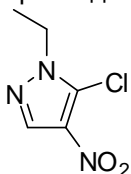
10 Відповідно до Прикладу 37, хлорування 1-(4-метоксибензил)-4-нітро-1H-піразолу дало 5-хлор-1-(4-метоксибензил)-4-нітро-1H-піразол у вигляді жовтого осаду (536 мг, 46 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 7.25 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

Приклад 40 5-бромо-4-нітро-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол



15 До перемішаного розчину 1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-аміну (990 мг, 6.0 ммоль) у оцтовій кислоті (5 мл) додали по краплях оцтовий ангідрид (0.57 мл, 6.0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Додаткову кількість оцтового ангідриду (0.57 мл, 6.0 ммоль) додали в реакційну суміш, яку охолодили у ванні з льодом для додавання
20 по краплях димлячої азотної кислоти (0.28 мл, 6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 г і розчинника видалили при зниженому тиску. Залишок розчинили в EtOH (15 мл) і додали концентровану соляну кислоту (10 мл). Суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 16 г. Після концентрації при зниженому тиску залишок розділили між ДХМ (50 мл) і 5 % водним розчином NaHCO_3 (100 мл). Суміш
25 відфільтрували і водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (100 мл). Органічні шари об'єднали, висушили над MgSO_4 і розчинником видалили при зниженому тиску з одержанням блідо-помаранчевого осаду (540 мг). Цей осад (540 мг, 2.57 ммоль) розчинили в бромформі (2.9 мл, 33 ммоль) і до розчину додали по краплях трет-бутилнітрит (0.92 мл, 7.71 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв і потім нагрівали при
30 145 °C протягом 1.5 г. Розчинник видалили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) з одержанням 5-бромо-4-нітро-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразолу у вигляді блідо-жовтого осаду (536 мг, 33 % за чотири стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 4.86 (q, $J=7.8$ Hz, 2H).

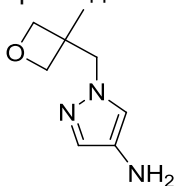
Приклад 41 5-хлор-1-етил-4-нітро-1H-піразол



35 Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 5, використовуючи як початкову речовину 1-етил-4-нітропіразол, одержали 5-хлор-1-етил-4-нітро-1H-піразол у вигляді безбарвного осаду (1.3 г,

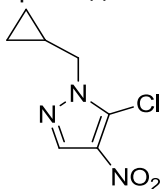
74 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 4.26 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1.50 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Приклад 42 1-((3-Метилоксетан-3-іл)метил)-1H-піразол-4-амін



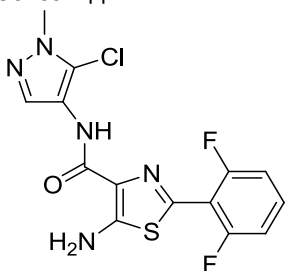
Суміш 4-нітропіразолу (1.13 г, 10 ммоль) і K_2CO_3 (3.4 г, 25 ммоль) в MeCN (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв перед додаванням 3-(бромметил)-3-метилоксетану (1.8 г, 11 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г, відфільтрували і фільтраційний осад промили MeCN. Фільтрат сконцентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) градієнтом з одержанням 1-((3-метилоксетан-3-іл)метил)-4-нітро-1H-піразолу у вигляді безбарвного осаду (1.43 г, 73 %). Частину цього осаду (206 мг, 1.04 ммоль) розчинили в MeOH (20 мл) обробили форміатом амонію (260 мг, 4.13 ммоль) і 10 % паладієм на вугіллі (50 мг). Суміш нагрівали при 80 °C протягом 1.5 г, охолодили, відфільтрували через целіт® і фільтрат сконцентрували при зниженому тиску з одержанням 1-((3-метилоксетан-3-іл)метил)-1H-піразол-4-аміну у вигляді блідо-рожевої смоли (160 мг, 92 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.66 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 4.37 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 1.23 (s, 3H).

Приклад 43 5-хлор-1-циклопропілметил-4-нітро-1H-піразол



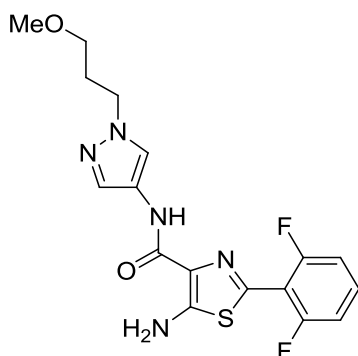
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 5, використовуючи як початкову речовину 1-циклопропілметил-4-нітропіразол одержали 5-хлор-1-циклопропілметил-4-нітро-1H-піразол у вигляді безбарвного масла (1.16 г, 56 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 4.07 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1.39-1.28 (m, 1H), 0.66-0.59 (m, 2H), 0.50-0.40 (m, 2H).

Приклад 44 5-аміно-N-(5-хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід



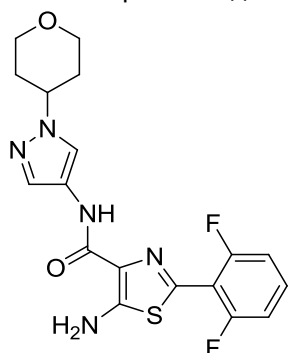
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 1, з використанням як початкової речовини 3-хлор-1-метил-1H-піразол-4-аміну, одержали 5-аміно-N-(5-хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід у вигляді сіро-білого осаду (146 мг, 46 % за 3 стадії). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 8.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.28 (t, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 3.80 (s, 3H). PXMC (ES+) m/z 370 ($M+1$).

Приклад 45 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(1-(3-метоксипропіл)-1H-піразол-4-іл) тіазол-4-карбоксамід



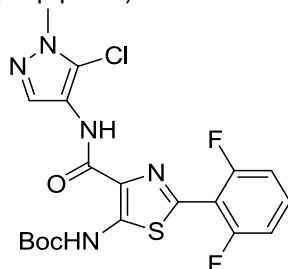
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 1, одержали, після очищення за допомогою препаративної ВЕРХ, 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(1-(3-метоксипропіл)-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід (0.14 г, 28 % за дві стадії) у вигляді кремового осаду. ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.75 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 2H), 4.09 (t, J=17.0 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.23 (t, J=15.4 Hz, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 394 (M+1)

Приклад 46 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід



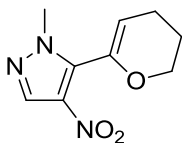
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 1, одержали, після очищення за допомогою препаративної ВЕРХ, 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід (0.17 г, 43 % за дві стадії) у вигляді світло-коричневого осаду. ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.75 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 4.40-4.36 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 4H) PXMC (ES+) m/z 406 (M+1).

Проміжна сполука 1 трет-бутил4-(5-хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)карбамоїл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-5-ілкарбамат



Розчин РубОР (4.08 г, 7.84 ммоль) і 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонової кислоти (2.20 г, 6.16 ммоль) в ДХМ (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчин 5-хлор-1-метил-1H-піразол-4-аміну (737 мг, 5.60 ммоль) і DIPEA (1.6 мл, 9.0 ммоль) в ДХМ (50 мл) потім додали і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Суміш розбавили за допомогою ДХМ (50 мл) і промили водою (3 × 50 мл). Органічний шар розділили, пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) з подальшим тритуванням з MeCN дала трет-бутил4-(5-хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)карбамоїл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-5-ілкарбамат у вигляді сіро-білого осаду (1.71 г, 65 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.32 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

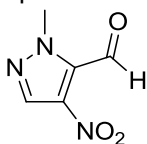
Проміжна сполука 2 5-(3,4-дигідро-2H-піран-6-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол



Суміш 5-хлор-1-метил-4-нітро-1Н-піразолу (200 мг, 1.25 ммоль), дигідрату фториду калію (235 мг, 2.5 ммоль) і 3,4-дигідро-2Н-піран-6-боронової кислоти пінаколінового ефіру (394 мг, 1.88 ммоль) в ТГФ (3 мл) дегазували за допомогою барботування через неї азоту протягом 15 хв.

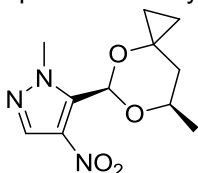
5 Суміш трис(дифенілдіенацетон)дипаладій/три-трет-бутилфосфонію тетрафторборат (молярне співвідношення: 1/1.2, 151 мг, 0.13 ммоль) додали і суміш дегазували протягом додаткових 10 хв перед тим, як її нагрівали в мікрохвильовій печі при 85 °С протягом 2 г. Додали воду (10 мл) і суміш екстрагували EtOAc (3 × 5 мл). Об'єднані органічні шари пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою
10 хроматографії на силікагелі (0-5 % EtOAc/ізогексан) дало 5-(3,4-дигідро-2Н-піран-6-іл)-1-метил-4-нітро-1Н-піразол у вигляді жовтого осаду (215 мг, 82 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 5.22 (t, J=3.9 Hz, 1H), 4.20 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H).

Проміжна сполука 3 2-метил-4-нітро-піразол-3-карбальдегід



15 Азот барботували через розчин 3-хлор-2-метил-4-нітро-піразолу (16 г, 100 ммоль), вінілтрифторборату калію (18 г, 134 ммоль) і карбонату цезію (3.7 М у воді, 50 мл, 190 ммоль) в ДМФ (100 мл). 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладій(II) дихлорид дихлорметановий комплекс (900 мг, 1.10 ммоль) додали і дегазування продовжили протягом 30 хв. Реакційну суміш нагрівали при 110 °С протягом 18 г. Додаткова кількість 1,1'-біс(дифенілфосфіно)
20 фероцен-паладій(II) дихлорид дихлорметанового комплексу (900 мг, 1.10 ммоль) додали і нагрівання продовжили протягом 24 г. Додаткова кількість 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладій(II) дихлорид дихлорметанового комплексу (400 мг, 0.49 ммоль) додали і нагрівання продовжили протягом 4 г. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і додали сольовий розчин (200 мл) і EtOAc (500 мл). Органічний шар промили водою (4 × 300 мл),
25 розділили, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-40 % EtOAc/ізогексан) дало 1-метил-4-нітро-5-вініл-1Н-піразол у вигляді безбарвного осаду (9.1 г). Через розчин цього осаду (9.1 г, 59 ммоль) в ДХМ (400 мл), охолоджену до -78 °С барботували озон. Коли розчин став блакитним, додавання озону зупинили. Азот пропускали через розчин до зникнення блакитного
30 кольору. Суміші дали нагрітися до кімнатної температури і продули азотом протягом 15 хв. Додали безводні диметилсульфід (5 мл) і суміш нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування протягом 12 г, розчинники видалили при зниженому тиску. Додали ДХМ (150 мл) і суміш промили водою (50 мл). Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 100 мл) і об'єднаних органічних шарів промили сольовим розчином (100 мл), розділили, висушили над
35 Na₂SO₄ і сконцентрували з одержанням 2-метил-4-нітро-піразол-3-карбальдегіду у вигляді жовто-помаранчевого осаду (6.6 г, 43 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.51 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.23 (s, 3H).

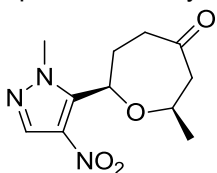
Проміжна сполука 4 1-метил-5-(5-метил-6,8-діоксаспіро[2.5]октан-7-іл)-4-нітро-піразол



40 До розчину 1-(2-гідроксипропіл)циклопропанолу (2.0 г, 17.2 ммоль) в ДХМ (35 мл) при 0 °С додали 2,6-лутидин (5 мл, 42.9 ммоль) з подальшим триметилсиліл трифторметансульфонатом (6 мл, 32.9 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 18 г. Додаткову кількість 2,6-лутидину (5 мл, 42.9 ммоль) і триметилсиліл трифторметансульфонату (6 мл, 32.9 ммоль) додали при 0 °С. Суміш перемішували протягом 1
45 г і погасили насиченим водним NaHCO₃ (30 мл). Суміш екстрагували за допомогою ДХМ (50 мл) і органічного шару промили водною 0.1 М HCl (2 × 15 мл) і пропустили через фазорозділовий картридж. До цього розчину додали 2-метил-4-нітро-піразол-3-карбальдегід (1.40 г, 9.03 ммоль) і одержаний розчин охолодили до -78 °С і додали триметилсиліл трифторметансульфонат (4.11

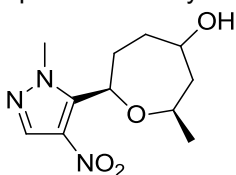
мл, 22.6 ммоль). Суміш нагрівали до 0 °С, перемішували протягом 3 г, охолодили до -78 °С і додали додаткову кількість триметилсиліл трифторметансульфонату (4.11 мл, 22.6 ммоль). Суміш нагрівали до 0 °С і перемішували протягом 1 г і додали твердий карбонат натрію (2.5 г). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв перш ніж додали насичений водний NaHCO_3 (100
5 мл). Органічний шар промили водою (100 мл) і сольовим розчином (100 мл), розділили, висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc /ізогексан) дало 1-метил-5-(5-метил-6,8-діоксаспіро[2.5]октан-7-іл)-4-нітро-піразол у вигляді безбарвного осаду (1.0 г, 44 % за дві стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.29-4.02 (m, 4H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.33 (d,
10 $J=6.2$ Hz, 3H), 1.17-1.12 (m, 1H), 1.02-0.89 (m, 2H), 0.70-0.52 (m, 2H).

Проміжна сполука 5 2-метил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-он



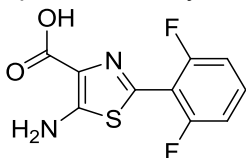
До розчину 1-метил-5-(5-метил-6,8-діоксаспіро[2.5]октан-7-іл)-4-нітро-піразолу (1.0 г, 3.95 ммоль) у ДХМ (20 мл) при -78 °С додали тетрахлорид титану (6.6 мл, 59.3 ммоль) по краплях. В
15 середині додавання, реакційну суміш піддали інтенсивному перемішуванню, оскільки додали додаткову кількість ДХМ (10 мл). Коричневу суспензію нагрівали до 0 °С і перемішували протягом 1 г. Обережно додали твердий карбонат натрію (5 г) з подальшим насиченим водним NaHCO_3 (100 мл) і ДХМ (100 мл). Органічний шар промили насиченим водним NaHCO_3 , (100 мл) і сольовим розчином (100 мл), розділили, висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували при
20 зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc /ізогексан) дало 2-метил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-он у вигляді безбарвного осаду (749 мг, 75 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.69 (dd, $J=11.0$, 2.4 Hz, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.79-2.63 (m, 3H), 2.19-2.07 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.2$ Hz, 3H).

Проміжна сполука 6 2-метил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-ол



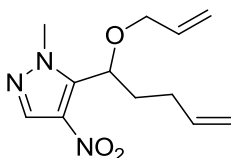
До розчину 2-метил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-ону (65 мг, 0.26 ммоль) в ТГФ (1 мл) в атмосфері азоту, охолоджену до -78 °С, додали по краплях розчин L-селектриду (1 М в ТГФ, 0.28 мл, 0.28 ммоль). Через 1 г реакційну суміш погасили MeOH (1 мл) і нагрівали до
30 кімнатної температури. Додали EtOAc (10 мл) і сольовий розчин (10 мл) і шари розділили. Водний шар екстрагували EtOAc (3 \times 10 мл) і об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (10 мл), розділили, висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc /ізогексан) дало
35 2-метил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-ол у вигляді безбарвного осаду (54 мг, 81 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (2s, 1 H), 5.63-5.59 и 5.56-5.50 (2m, 1H), 4.26-4.01 (m, 5H), 3.88-3.73 (m, 1H), 2.21-1.72 (m, 4H), 1.28-1.23 (m, 3H), 0.99-0.81 (m, 2H).

Проміжна сполука 7 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



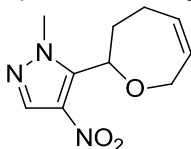
До розчину 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонової кислоти (530 мг, 1.49 ммоль) в MeOH (10 мл) додали HCl в діоксані (4 М, 5 мл, 20.0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 г і розчинники видалили при
40 зниженому тиску з одержанням 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонової кислоти у вигляді хлористоводневої солі. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.57-7.45 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 5.30 (br s, 3H).

Проміжна сполука 8 5-(1-Алілоксипент-4-еніл)-1-метил-4-нітро-піразол



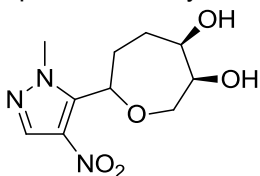
До розчину 1-метил-4-нітро-піразолу (9.7 г, 76.7 ммоль) і пент-4-еналу (10.0 г, 84.4 ммоль) в ТГФ (250 мл) при -78 °С додали по краплях розчин LiHMDS в ТГФ (1 М, 192 мл, 191.7 ммоль). Реакційній суміші дали нагрітися до -40 °С і перемішували протягом 4 г. Реакційну суміш погасили насиченим розчином хлориду амонію (100 мл), нагрівали до кімнатної температури і видалили розчинники при зниженому тиску. Залишок розчинили в EtOAc (100 мл) і промили водою (30 мл). Органічний шар розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-30 % EtOAc/ізогексан) дало прозоре масло. Це масло (7.1 г, 33.6 ммоль), діалілкарбонат (14.33 г, 100.9 ммоль) і трифенілфосфін (880 мг, 3.35 ммоль) розчинили в діоксані (236 мл) в атмосфері азоту перед додаванням трис(дибензиліденацетон)-дипаладію (0) (780 мг, 0.84 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 1 г і розчинники видалили при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-40 % EtOAc/ізогексан) дало 5-(1-алілоксипент-4-еніл)-1-метил-4-нітро-піразол у вигляді жовтого масла (8.35 г, 43 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 5.90-5.73 (m, 2H), 5.46 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 5.29-5.16 (m, 2H), 5.10-5.00 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.84 (dddd, J=13.7, 9.2, 6.9, 5.1 Hz, 1H).

Проміжна сполука 9 1-метил-4-нітро-5-(2,3,4,7-тетрагідрооксепін-2-іл)піразол



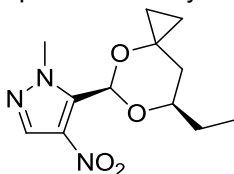
5-(1-Алілоксипент-4-еніл)-1-метил-4-нітро-піразол (5 г, 19.92 ммоль) розчинили в толуолі (1 л) і суміш дегазували протягом 30 хв перед додаванням бензиліден-біс(трициклогексилфосфін)дихлоррутенію, біс(трициклогексилфосфін)бензилідину рутенію (IV) дихлориду, каталізатора Граббса 1 покоління CAS № 172222-30-9, Sigma-Aldrich Product No. 579726, US 6111121 (878 мг, 0.99 ммоль). Реакційну суміш додатково дегазували протягом 20 хв, потім нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 2 г, охолодили до кімнатної температури і відфільтрували через целіт®. Фільтрат сконцентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в EtOAc (200 мл), промили водною 1 М HCl (150 мл), водою (150 мл), насиченим водним NaHCO₃ (2 × 150 мл) і сольовим розчином (150 мл). Органічний шар розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-20 % EtOAc/ізогексан) дало 1-метил-4-нітро-5-(2,3,4,7-тетрагідрооксепін-2-іл) піразол у вигляді прозорого масла (3.3 г, 75 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.99-5.91 (m, 1H), 5.83-5.76 (m, 1H), 5.59 (dd, J=9.4, 3.0 Hz, 1H), 4.42 (dd, J=15.8, 5.5 Hz, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.14 (ddt, J=14.1, 6.8, 3.5 Hz, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H).

Проміжна сполука 10 7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3,4-діол



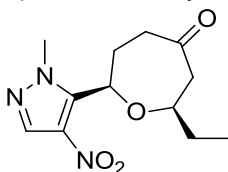
До розчину AD-mix α (1.51 г) в трет-бутанолі (5.4 мл) і воді (5.5 мл) при 0 °С додали розчин 1-метил-4-нітро-5-(2,3,4,7-тетрагідрооксепін-2-іл)піразолу (240 мг, 1.08 ммоль) в трет-бутанолі (0.8 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г перш ніж поволі додали твердий тіосульфат натрію (1.4 г). Суміш перемішували протягом додаткового 1 г і розбавили EtOAc (20 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (4 × 15 мл) і органічні шари об'єднали, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-2.5 % MeOH/EtOAc) дало 7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл) оксепан-3,4-діол у вигляді безбарвного осаду (30 мг, 10 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06-7.98 (m, 1H), 5.49 (dd, J=8.9, 5.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, J=13.7, 3.2 Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.73 (dd, J=13.7, 2.5 Hz, 1H), 2.53-2.46 (m, 1H), 2.32 (dtd, J=14.3, 8.8, 4.9 Hz, 1H), 2.23 (d, J=5.8 Hz, 1H), 2.19-2.01 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H).

Проміжна сполука 11 1-метил-5-(5-етил-6,8-діоксаспіро[2.5]октан-7-іл)-4-нітро-піразол



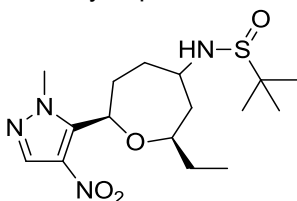
До розчину (3R)-етил 3-гідроксибутаноату (2.5 г, 18.9 ммоль) в ТГФ (100 мл) в атмосфері азоту додали розчин ізопропоксиду титану (IV) (6.02 мл, 19.9 ммоль) в ТГФ (15 мл) з подальшим розчином етилмагнію броміду в діетиловому ефірі (3 М, 30.2 мл, 90.7 ммоль) по краплях протягом періоду 2 г. Реакційну суміш перемішували протягом додаткових 2 г, перед тим, як охолодили до 0 °С і погасили повільними додаванням насиченого водного хлориду амонію (75 мл). Розчин відфільтрували і фільтрат екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (75 мл), розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало 1-[(2R)-2-гідроксибутил]-циклопропанол у вигляді жовтого масла (1.50 г). У розчин цього масла (900 мг, 7.76 ммоль) в ДХМ (15 мл), охолодженого до 0 °С, додали 2,6-лутидин (2.26 мл, 19.40 ммоль) з подальшим триметилсиліл трифторметансульфонатом (3.1 мл, 17.10 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 г перед тим, як додали додаткову кількість 2,6-лутидину (2.26 мл, 19.40 ммоль) і триметилсиліл трифторметансульфонату (3.1 мл, 17.10 ммоль). Реакційній суміші дали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 г. Суміш охолодили до 0 °С, погасили 0.1 М водною HCl (15 мл) і екстрагували за допомогою ДХМ (50 мл). Органічний шар промили 0.1 М водною HCl (2 × 15 мл) і пропустили через фазорозділовий картридж. До цього розчину додали 2-метил-4-нітро-піразол-3-карбальдегід (1.90 г, 7.13 ммоль) і розчин, що вийшов, охолодили до -78 °С перед додаванням триметилсиліл трифторметансульфонату (0.64 мл, 3.56 ммоль) по краплях. Суміш нагрівали до 0 °С і перемішували протягом 3 г перед охолодженням до -78 °С і додаванням додаткової кількості триметилсиліл трифторметансульфонату (1 мл, 5.49 ммоль). Після перемішування при 0 °С протягом 3 г процедуру повторили. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом додаткових 2 г перед додаванням твердого карбонату натрію (2.5 г). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і додали насичений розчин NaHCO₃ (10 мл). Органічний шар промили водою (10 мл) і сольовим розчином (10 мл), розділили, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало 1-метил-5-(5-етил-6,8-діоксаспіро[2.5]октан-7-іл)-4-нітро-піразол у вигляді безбарвного осаду (655 мг, 4 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.00-3.92 (m, 1H), 2.29 (t, J=12.4 Hz, 1H), 1.75-1.47 (m, 3H), 1.00-0.87 (m, 5H), 0.67-0.53 (m, 2H).

Проміжна сполука 12 2-етил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-он



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 5, з використанням як початкової речовини 1-метил-5-(5-етил-6,8-діоксаспіро[2.5]октан-7-іл)-4-нітро-піразолу, одержали 2-етил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл) оксепан-4-он у вигляді безбарвного осаду (240 мг, 13 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 5.67 (dd, J=11.0, 2.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.94 (dd, J=10.2, 5.2 Hz, 1H), 3.04 (td, J=13.3, 3.3 Hz, 1H), 2.79-2.63 (m, 3H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3H).

Проміжна сполука 13 N-(2-етил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід



До розчину 2-етил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-ону (120 мг, 0.45 ммоль) в ТГФ (3 мл) додали (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (70 мг, 0.58 ммоль) з подальшим етоксидом

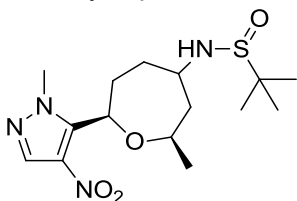
титану (IV) (0.30 мл, 1.12 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 4 г, потім дали остигнути до кімнатної температури. Неочищений розчин додали по краплях в розчин борогідриду натрію (69 мг, 1.80 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -60 °С. Реакційну суміш нагрівали до 0 °С, погасили MeOH (3 мл) і сольовим розчином (50 мл), і

5 перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. Суміш відфільтрували через целіт®, промили EtOAc (200 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (3 × 50 мл) і об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (150 мл), розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-10 % MeOH/ДХМ) дало N-(2-етил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)-2-метил-пропан-2-

10 сульфінамід у вигляді суміші діастереомерів (відношення 5:2) у вигляді безбарвного осаду (118 мг, 71 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 и 8.02 (2s, 1H), 5.60-5.51 (m, 1H), 4.08 и 4.06 (2s, 3H), 3.83-3.66 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.22 и 3.15 (d, J=6.2 и 4.0 Hz, 1H), 2.11-1.96 (m, 4H), 1.76 (s, 1H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.28-1.15 (m, 9H), 0.91 (td, J=7.4, 2.4 Hz, 3H).

Проміжна сполука 14 N-(2-метил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)-2-метил-пропан-2-сульфінамід

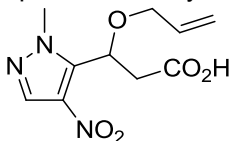
15



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 13, з використанням як початкової речовини 2-метил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-ону, одержали N-(2-метил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)-2-метил-пропан-2-сульфінамід у вигляді сіро-білого осаду (208 мг, 40 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 5.63-5.51 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.22-1.69 (m, 6H), 1.29-1.20 (m, 12H).

20

Проміжна сполука 15 3-Алілокси-3-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)пропанова кислота



До суспензії цинкового порошку (<10 мкм, 10.3 г, 159 ммоль) в безводному Et₂O (120 мл) додали декілька крапель триметилсилілхлориду для запуску реакції. Реакційну суміш потім нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 5 хв і обережно додали декілька крапель 1,2-диброметану. Розчин трет-бутил 2-бромацетату (18.8 мл, 127 ммоль) додали по краплях і реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 1 г. Розчин 2-метил-4-нітро-піразол-3-карбальдегіду (77 мас. % у ДМСО, 6.4 г, 31.8 ммоль) в ТГФ

25 (120 мл) додали при кімнатній температурі і перемішування продовжили протягом 150 хв. Реакційну суміш розбавили EtOAc (200 мл) і насиченим хлоридом аммонію/1 M HCl (100 мл/100 мл) і перемішували протягом 18 г. Шари розділили і водний шар екстрагували EtOAc (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (100 мл), розділили, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало трет-бутил3-гідрокси-3-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)пропаноат у вигляді безбарвного осаду (6.52 г, 77 %). В розчин цього осаду (6.52 г, 24 ммоль) в діоксані (168 мл) додали бісалілкарбонат (10.2 г, 72 ммоль). Реакційну суміш дегазували азотом протягом 30 хв. Трис(дибензиліденацетон)-дипаладій(0) (557 мг, 0.60 ммоль) і трифенілфосфін (630 мг, 2.40 ммоль) додали однією порцією і дегазування продовжили протягом 15 хв. Реакційну суміш нагрівали при 65 °С протягом 1 г і охолодили до кімнатної температури. Додали сольовий розчин (100 мл) і EtOAc (150 мл) і шари розділили. Водний шар екстрагували EtOAc (3 × 150 мл) і об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (100 мл), розділили, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало трет-бутил3-(алілокси)-3-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)пропаноат у вигляді безбарвного осаду (7.7 г, 99 %). В розчин цього осаду (7.7 г, 24 ммоль) в ДХМ (80 мл) додали ТФУ (40 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. Після охолодження до 0 °С, обережно додали карбонат натрію (5 г), насичений водний NaHCO₃ (100 мл) і ДХМ (200 мл) до припинення виділення бульбашок. Повільно додали концентровані HCl до досягнення розчином pH4. Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 200 мл) і об'єднаних органічних шарів розділили, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому

30

35

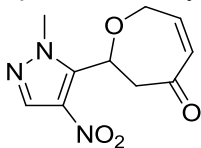
40

45

50

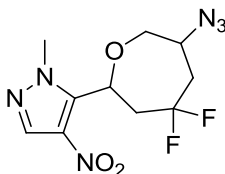
тиску з одержанням 3-алілокси-3-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)пропанової кислоти у вигляді жовтого масла (4.33 г, 55 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.5-10.3 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.90-5.78 (m, 3H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06-3.96 (m, 2H), 2.99 (dd, $J=16.2$, 9.3 Hz, 1H), 2.87 (dd, $J=16.2$, 4.3 Hz, 1H).

5 Проміжна сполука 16 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)-3,7-дигідро-2H-оксепін-4-он



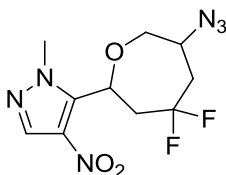
До розчину 3-алілокси-3-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)пропанової кислоти (4.33 г, 17 ммоль) в ДХМ (48 мл) при 0 °С у атмосфері азоту додали оксалілхлорид (4.37 мл, 51 ммоль) з подальшим обережним додаванням ДМФ (0.05 мл) для запуску ацилювання. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в DME (28 мл), додали вінілтрибутилолово (2.48 мл, 8.50 ммоль) і суміш дегазували азотом протягом 30 хв. Додали транс-бензил(хлор)-біс(трифенілфосфін)паладій(II) (129 мг, 0.17 ммоль) і дегазування продовжили протягом 10 хв. Реакційну суміш нагрівали до 65 °С протягом 1 г і охолодили до кімнатної температури. Концентрація при зниженому тиску і очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дали 5-(алілокси)-5-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)пент-1-ен-3-он у вигляді жовтої суспензії (2.76 г, 61 %). Розчин цієї суспензії (250 мг, 0.94 ммоль) в толуолі (90 мл) дегазували азотом протягом 30 хв при 35 °С. Каталізатор Жан 1В (26 мг, 0.04 ммоль), розчинений в толуолі (2 мл) додали в реакційну суміш і дегазування продовжили протягом 15 хв. Після перемішування при 35 °С протягом 1 г, реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)-3,7-дигідро-2H-оксепін-4-он у вигляді безбарвного осаду (107 мг, 30 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 6.44 (ddd, $J=12.8$, 3.4, 2.3 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 6.01 (dd, $J=11.1$, 3.4 Hz, 1H), 4.72 (ddd, $J=19.8$, 3.4, 1.7 Hz, 1H), 4.61 (ddd, $J=19.6$, 2.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 2H).

25 Проміжна сполука 17 5-(6-азидо-4,4-дифтор-оксепан-2-іл)-1-метил-4-нітро-піразол (Діастереомер 1)



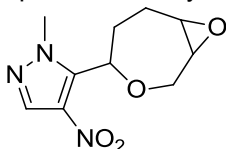
До розчину 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)-3,7-дигідро-2H-оксепін-4-ону (440 мг, 0.42 ммоль) у MeCN (3 мл) додали смола Amberlite IRA 900F (79 мг, 0.19 ммоль) і триметилсилілазид (1.2 мл, 9.35 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 65 °С за захисним екраном протягом 24 г, охолодили до кімнатної температури і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало чистий 6-азидо-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-он разом із змішаними фракціями, що містять продукт і початкові речовини. Їх сконцентрували при зниженому тиску і знову помістили в такі ж реакційні умови. Кінцеве очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало 6-азидо-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-он у вигляді безбарвного осаду (449 мг). До цього осаду (449 мг, 1.60 ммоль) додали деоксофтор® (50 % в ТГФ, 5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. ДХМ (50 мл) додали і реакційну суміш охолодили до 0 °С. Потім обережно додали насичений водний NaHCO_3 (30 мл). Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 30 мл) і об'єднаних органічних шарів висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало 5-(6-азидо-4,4-дифтор-оксепан-2-іл)-1-метил-4-нітро-піразол (Діастереомер 1 - головний) у вигляді безбарвного осаду (264 мг, 47 % за дві стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 5.67-5.58 (m, 1H), 4.18-3.91 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 2.79-2.63 (m, 1H), 2.63-2.40 (m, 3H).

45 Проміжна сполука 18 5-(6-азидо-4,4-дифтор-оксепан-2-іл)-1-метил-4-нітро-піразол (Діастереомер 2)



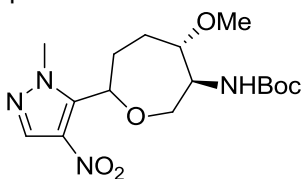
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 17, також одержали 5-(6-азидо-4,4-дифтор-оксепан-2-іл)-1-метил-4-нітро-піразол (Діастереомер 2 - другорядний) у вигляді безбарвного осадку (69 мг, 12 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.73 (dd, J=10.9, 4.5 Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.53 (dd, J=11.4, 11.4 Hz, 1H), 2.71-2.49 (m, 4H).

Проміжна сполука 19 5-(5,8-діоксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-метил-4-нітро-піразол



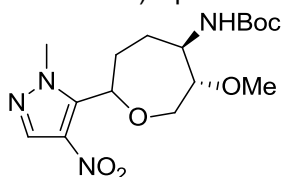
До розчину 1-метил-4-нітро-5-(2,3,4,7-тетрагідрооксепін-2-іл)піразолу (1.00 г, 4.74 ммоль) в ДХМ (25 мл) додали m-CPBA (70-75 %, 1.75 г, 7.11 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. Реакційну суміш розбавили за допомогою ДХМ (50 мл), промили насиченим водним NaHCO₃ (50 мл), водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл). Органічний шар розділили, висушили над MgSO₄, і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-30 % EtOAc/ізогексан) дало рацемічний 5-(5,8-діоксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-метил-4-нітро-піразол у вигляді безбарвного осадку (490 мг, 43 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22-7.87 (m, 1H), 5.07 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.50 (dd, J=14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.35 (t, J=4.5 Hz, 1H), 3.13 (t, J=3.6 Hz, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.79 (dd, J=14.4, 1.8 Hz, 1H).

Проміжна сполука 20 трет-бутилN-(4-метокси-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-іл)карбамат



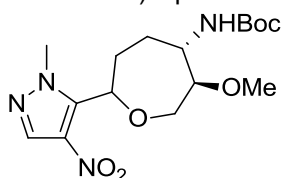
Розчин 5-(5,8-діоксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-метил-4-нітро-піразолу (220 мг, 0.92 ммоль) Проміжна сполука 19 в MeOH/вода (6 мл/1.2 мл) обробили хлоридом амонію (122 мг, 2.30 ммоль) і азидом натрію (299 мг, 4.60 ммоль) і суміш нагрівали при 70 °C за захисним екраном протягом 16 г. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (100 мл) і органічний шар промили водою (2 × 50 мл), висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок (500 мг, 1.77 ммоль) розчинили в безводному ДМФ (15 мл), охолодили до 0 °C, додали гідрід натрію (60 % в мінеральному маслі, 106 мг, 2.66 ммоль) і суміш перемішували протягом 15 хв. Додали йодметан (0.17 мл, 2.66 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 16 г. Додали воду (20 мл) і суміш екстрагували EtOAc (2 × 150 мл). Об'єднані органічні шари висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-30 % EtOAc/ізогексан) дало 4-азидо-5-метокси-1-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)азепан у вигляді жовтого масла (280 мг). Розчин цього масла (270 мг, 0.91 ммоль) в ТГФ/воді (13 мл/2.5 мл) обробили трифенілфосфіном (263 мг, 1.00 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 70 °C за захисним екраном протягом 18 г. Реакційну суміш сконцентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в безводному ДХМ (15 мл) при 0 °C і додали ди-трет-бутил-дикарбонат (238 мг, 1.09 ммоль) з подальшим DIPEA (0.66 мл, 4.55 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 г перед тим, як погасили водою (20 мл) і екстрагували за допомогою ДХМ (100 мл). Органічний шар розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-40 % EtOAc/ізогексан) дало чотири діастереомери. Мінорна фракція дала трет-бутилN-(4-метокси-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-іл)карбамат (рацемат) у вигляді безбарвного осадку (60 мг, 17 % за чотири стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.58-5.51 (m, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.31 (dd, J=12.7, 3.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.87 (br s, 1H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.28-2.09 (m, 2H), 2.03-1.83 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Проміжна сполука 21 трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-метокси-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамат



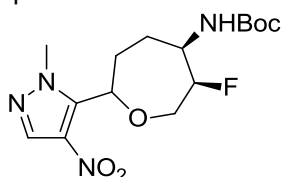
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 20, основну виділену фракцію (290 мг) додатково очистили за допомогою хіральної НКРХ з одержанням трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-метокси-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату у вигляді безбарвного осаду (101 мг, 29 % за чотири стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.39 (dd, J=10.6, 3.6 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.33 (dd, J=14.2, 1.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.75 (dd, J=14.2, 3.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.03-1.82 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Проміжна сполука 22 трет-бутил((3R, 4S, 7R)-3-метокси-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамат



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 21, також одержали трет-бутил((3R, 4S, 7R)-3-метокси-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамат у вигляді безбарвного осаду (101 мг, 29 % за чотири стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05-7.99 (m, 1H), 5.39 (dd, J=10.6, 3.6 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.33 (dd, J=14.2, 1.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.75 (dd, J=14.2, 3.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.42-3.31 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.03-1.83 (m, 2H), 1.62-1.29 (m, 9H).

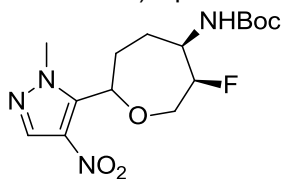
Проміжна сполука 23 трет-бутилN-(3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)карбамат



Розчин 5-(5,8-діоксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-метил-4-нітро-піразолу (130 мг, 0.54 ммоль) Проміжна сполука 19 в MeOH/воді (3 мл/0.6 мл) обробили хлоридом амонію (72 мг, 1.35 ммоль) і азидом натрію (177 мг, 2.72 ммоль) і суміш нагрівали при 70 °C за захисним екраном протягом 18 годин. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (100 мл) і органічний шар промили водою (3 × 20 мл), промили сольовим розчином (20 мл), розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. У розчин одержаного залишку (100 мг, 0.35 ммоль) в ДХМ (3 мл) додали деоксо-Фтор® (50 % в ТГФ, 0.32 мл, 0.89 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Суміш розбавили за допомогою ДХМ (30 мл), охолодили на ванні вода з льодом і погасили за допомогою покапельного додавання насиченого водного NaHCO₃ (30 мл). Одержану суміш перемішували протягом 10 хв. Органічний шар відокремили, висушили над Na₂SO₄ і розчинником видалили при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-40 % EtOAc/ізогексан) дало масло (90 мг). Розчин цього масла (90 мг, 0.35 ммоль) в ТГФ/воді (4 мл/0.8 мл) обробили трифенілфосфіном (92 мг, 0.35 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 70 °C за захисним екраном протягом 18 г. Суміш сконцентрували при зниженому тиску. Залишок, що вийшов, розчинили в безводному ДХМ (7 мл) при 0 °C і додали ди-трет-бутил-дикарбонат (84 мг, 0.38 ммоль) і DIPEA (0.22 мл, 1.6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 г. Воду (10 мл) додали і суміш екстрагували за допомогою ДХМ (20 мл). Органічний шар розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-40 % EtOAc/ізогексан) дало трет-бутилN-(3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)карбамат у вигляді суміші енантіомерів у вигляді сіро-білого осаду (70 мг, 36 % за чотири стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 5.55-5.49 (m, 1H), 5.10-4.92 (m, 2H), 4.36-4.09 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.97-3.83 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.83 (d, J=14.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

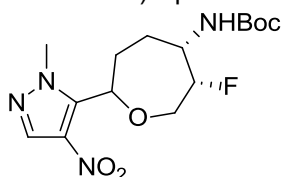
Проміжна сполука 24 трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-

іл)оксепан-4-іл)карбамат



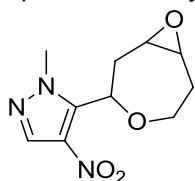
Додаткове очищення трет-бутилN-(3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)карбамату за допомогою хіральної НКРХ дало трет-бутил ((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамат у вигляді сіро-білого осаду (52 мг). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 5.55-5.49 (m, 1H), 5.09-4.91 (m, 2H), 4.36-4.10 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (ddd, $J=26.6, 14.4, 2.2$ Hz, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.83 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

Проміжна сполука 25 трет-бутил((3S, 4S, 7R)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамат



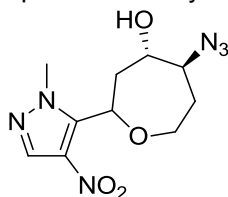
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 24, також одержали трет-бутил((3S, 4S, 7R)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамат у вигляді сіро-білого осаду (61 мг). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 5.55-5.49 (m, 1H), 5.10-4.92 (m, 2H), 4.36-4.09 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.97-3.83 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.83 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

Проміжна сполука 26 5-(4,8-діоксабіцикло[5.1.0]октан-5-іл)-1-метил-4-нітро-піразол



5-(1-Алілоксипент-4-еніл)-1-метил-4-нітро-піразол (7.08 г, 28.2 ммоль) розчинили в ДХМ (910 мл) і суміші дегазували протягом 30 хв перед додаванням каталізатора Граббса 2 покоління (1.19 г, 1.41 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 40 °C протягом 18 г і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-10 % EtOAc/ізогексан) з подальшою зворотньо-фазовою ВЕРХ дала суміш ізомерів 1-метил-4-нітро-5-(тетрагідрооксепін-2-іл)піразолу (66/34) у вигляді прозорого масла (2.3 г). У розчин цього масла (2.3 г, 10.31 ммоль) в ДХМ (50 мл) додали m-CPBA (70-75 %, 3.56 г, 14.40 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г. Реакційну суміш розбавили за допомогою ДХМ (50 мл) і органічного шару промили насиченим водним NaHCO_3 (2 \times 50 мл), водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл), висушили над MgSO_4 , і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-30 % EtOAc/ізогексан) дало 5-(4,8-діоксабіцикло[5.1.0]октан-5-іл)-1-метил-4-нітро-піразол у вигляді безбарвного осаду (1.0 г, 14 % за дві стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.51-5.44 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.93 (dt, $J=12.7, 3.4$ Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.41-2.25 (m, 3H).

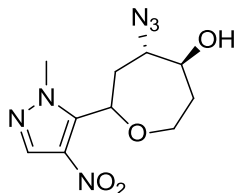
Проміжна сполука 27 5-азидо-2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-ол



До розчину 5-(4,8-діоксабіцикло[5.1.0]октан-5-іл)-1-метил-4-нітро-піразолу (1.04 г, 4.35 ммоль) у 4:1 MeOH:вода (30 мл) додали хлорид амонію (0.58 г, 10.88 ммоль) і азид натрію (1.41 г, 21.75 ммоль). Суміш нагрівали при 70 °C за захисним екраном протягом 16 г. MeOH видалили при зниженому тиску і додали EtOAc (20 мл). Органічний шар промили насиченим водним NaHCO_3 (20 мл), пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому

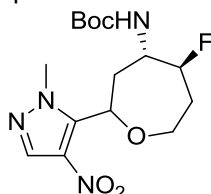
тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-60 % EtOAc/ізогексан) дало 5-азидо-2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-ол у вигляді блідо-жовтої смоли (718 мг, 58 % вихід). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 5.76 (dd, J=9.3, 3.2 Hz, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 4H), 3.91 (ddd, J=9.4, 6.6, 6.2 Hz, 1H), 3.79 (ddd, J=12.6, 8.6, 3.5 Hz, 1H), 2.44 (ddd, J=15.3, 9.4, 3.8 Hz, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.24 (d, J=3.2 Hz, 1H), 2.12 (ddd, J=15.3, 5.7, 3.2 Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H).

Проміжна сполука 28 5-азидо-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-ол



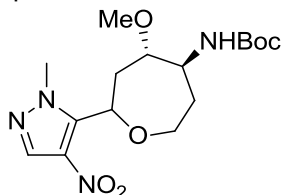
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 26, також одержали 5-азидо-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-ол у вигляді блідо-жовтої смоли (285 мг, 23 % вихід). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 5.64 (dd, J=10.8, 1.4 Hz, 1H), 4.06-3.96 (m, 4H), 3.95-3.83 (m, 2H), 3.72 (ddd, J=10.8, 9.0, 4.9 Hz, 1H), 2.43 (d, J=2.5 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J=14.1, 4.9, 1.4 Hz, 1H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H).

Проміжна сполука 29 трет-бутилN-(5-фтор-2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)карбамат



До розчину 5-азидо-2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-олу (282 мг, 1.00 ммоль) в ДХМ (6 мл), охолодженого до 0 °C, додали по краплях розчин деоксо-Фтор® в (50 % в ТГФ, 0.46 мл, 1.25 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 16 г. Додаткову кількість деоксо-Фтор® (50 % в ТГФ, 0.23 мл, 0.63 ммоль) додали і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г. Після охолодження у ванні з льодом повільно додали насичений водний розчин NaHCO₃ (10 мл). Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc/ізогексан) з одержанням фторосполуки у вигляді прозорої смоли (205 мг). В розчин цієї смоли (200 мг, 0.70 ммоль) в ТГФ (5 мл) і воді (1 мл) додали трифенілфосфін (202 мг, 0.77 ммоль) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 2 г. Суміш розбавили EtOAc (10 мл) і промили сольовим розчином (2 × 5 мл). Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в ДХМ (2 мл) і додали DIPEA (0.24 мл, 1.40 ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (183 мг, 0.84 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Воду (2 мл) додали і суміш екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 2 мл). Об'єднані органічні шари пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc/ізогексан) дало трет-бутил N-(5-фтор-2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)карбамат у вигляді прозорої смоли (240 мг, 66 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.62 (dd, J=11.3, 2.3 Hz, 1H), 5.28-4.79 (m, 2H), 4.29-4.19 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.77 (ddd, J=12.9, 8.1, 4.5 Hz, 1H), 2.41-2.07 (m, 3H), 2.04 (d, J=10.8 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

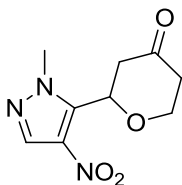
Проміжна сполука 30 трет-бутилN-(5-метокси-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)карбамат



До розчину 5-азидо-2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-олу (352 мг, 1.25 ммоль) в безводному ТГФ (6 мл) в атмосфері азоту, охолодженому до 0 °C, додали гідрид натрію (60 % в мінеральному маслі, 55 мг, 1.38 ммоль). Після перемішування протягом 20 хв, додали йодометан (0.09 мл, 1.38 ммоль) і реакційні суміші дали нагрітися до кімнатної температури і

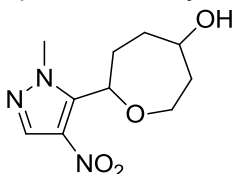
перемішували протягом 90 хв. Розчин знову охолодили до 0 °C і додали додаткову кількість гідриду натрію (60 % в мінеральному маслі, 55 мг, 1.38 ммоль). Після перемішування протягом 20 хв, додали додаткову кількість йодометану (0.09 мл, 1.38 ммоль) і реакційній суміші дали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 5 г. Воду (5 мл) додали і суміш екстрагували EtOAc (3 × 5 мл). Об'єднані органічні шари пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc/ізогексан) дало проміжний метиловий ефір у вигляді прозорої смоли (155 мг). Розчин цієї смоли (154 мг, 0.52 ммоль) в ТГФ/воді (5 мл/1 мл) обробили трифенілфосфіном (150 мг, 0.57 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 60 °C за захисним екраном протягом 2 г. Суміш розбавили EtOAc (10 мл) і промили сольовим розчином (2 × 5 мл). Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в безводному ДХМ (2 мл) і додали DIPEA (0.18 мл, 1.04 ммоль) і дитрет-бутил-дикарбонат (136 мг, 0.62 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Воду (2 мл) додали і суміш екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 2 мл). Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc/ізогексан) дало трет-бутил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл карбамат у вигляді прозорої смоли (190 мг, 41 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 5.67 (dd, J=10.5, 2.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.02-3.84 (m, 2H), 3.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.52 (dddd, J=15.1, 9.9, 7.5, 2.1 Hz, 1H), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Проміжна сполука 30 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)тетрагідропіран-4-он



У розчин 2-метил-4-нітро-піразол-3-карбальдегіду (600 мг, 3.87 ммоль) в CDCl₃ (20 мл) додали дієнт Данішефського (836 мг, 5.81 ммоль) і Resolve-Al[™] EuFOD (157 мг, 0.39 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C у закритій пробірці протягом 24 г. Додаткову кількість Resolve-Al[™] EuFOD (250 мг, 0.62 ммоль) додали і нагрівання продовжили протягом додаткових 24 г. Реакційну суміш сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало 2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-2H-піран-4(3H)-он у вигляді жовтого осаду (710 мг, 82 %). Порцію цього осаду (300 мг, 1.35 ммоль) розчинили в ТГФ (10 мл) в атмосфері азоту і охолодили до -78 °C. Розчин L-селектриду (1 M в ТГФ, 1.48 мл, 1.48 ммоль) додали по краплях і суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хв. Розчин погасили MeOH (2 мл) і нагрівали до кімнатної температури. Додали EtOAc (30 мл) і сольовий розчин (30 мл) і шари розділили. Водний шар екстрагували EtOAc (3 × 20 мл), потім об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (30 мл), розділили, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)тетрагідропірану-4-он у вигляді безбарвного осаду (224 мг, 61 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 5.70 (dd, J=11.8, 3.3 Hz, 1H), 4.49 (ddd, J=11.8, 7.5, 1.3 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.94-3.86 (m, 1H), 2.83-2.63 (m, 3H), 2.58-2.50 (m, 1H).

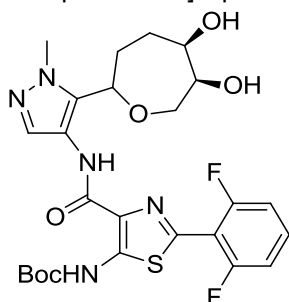
Проміжна сполука 31 7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-ол



До розчину 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл) тетрагідропіран-4-ону (300 мг, 1.33 ммоль) в ДХМ (12 мл) при -70 °C додали еферат трифтористого бору (0.75 мл, 1.73 ммоль) по краплях з подальшим розчином (триметилсиліл)діазометану (2 M в гексанах, 0.87 мл, 1.73 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -70 °C протягом 90 хв, погасили водою (10 мл), розбавили за допомогою ДХМ (12 мл) і нагрівали до кімнатної температури. Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало 7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-он у вигляді безбарвного осаду (121 мг) і його регіоізомер 2-(1-

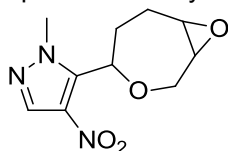
метил-4-нітро-1Н-піразол-5-іл)оксепан-4-он (151 мг). У розчин 7-(1-метил-4-нітро-1Н-піразол-5-іл) оксепан-4-ону (121 мг, 0.51 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0 °C додали по порціях NaBH₄ (23 мг, 0.61 ммоль). Перемішування продовжили протягом 1 г і реакційної суміші погасили 1 М HCl (5 мл) і EtOAc (10 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (3 × 20 мл) і об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (30 мл), розділили, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням 7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-олу у вигляді суміші 1:1 діастереомерів у вигляді безбарвного масла (85 мг, 27 % за дві стадії). Продукт використовували без додаткового очищення у вигляді 1/1 суміші діастереомерів. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 и 8.01 (s, 1H), 5.61-5.56 и 5.54-5.50 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 4.07 и 4.04 (s, 3H), 3.90-3.80 и 3.81-3.63 (m, 1H), 2.20-1.80 (m, 8H).

Проміжна сполука 32 трет-бутилN-[2-(2,6-дифторфеніл)-4-[[5-[5,6-дигідроксиоксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоіл]тіазол-5-іл]карбамат



До розчину AD-mix α (1.25 г) в трет-бутанолі (5.1 мл) і воді (4.6 мл) при 0 °C додали розчин 1-метил-4-нітро-5-(2,3,4,7-тетрагідроксепін-2-іл)піразолу (200 мг, 0.89 ммоль) в трет-бутанолі (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 66 г перед повільним додаванням тісульфату натрію (1.4 г). Суміш перемішували протягом додаткової 1 г і розбавили EtOAc (20 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (4 × 15 мл) і об'єднані органічні шари висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-2.5 % MeOH/EtOAc) одержали 7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл) оксепан-3,4-діол у вигляді безбарвного осаду. Розчин цього діолу в MeOH (18 мл) пропустили через H-Cube® (повноводневий режим, 65 °C, швидкість потоку: 1 мл/хв, 30 мм 10 % Pd/C картридж). Розчинник видалили при зниженому тиску з одержанням неочищеного аміну. У розчин цього аміну в ДХМ (10 мл) додали 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (348 мг, 0.98 ммоль), RuBOP (694 мг, 1.3 ммоль) і DIPEA (0.44 мл, 2.67 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. Суміш розбавили EtOAc (20 мл) і промили сольовим розчином (5 мл). Органічний шар висушили над MgSO₄ і розчинником видалили при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-10 % MeOH/EtOAc) дало трет-бутилN-[2-(2,6-дифторфеніл)-4-[[5-[5,6-дигідроксиоксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоіл]тіазол-5-іл]карбамат у вигляді сіро-білого осаду (96 мг, 23 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.12 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.23 (dd, J=13.7, 4.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J=3.9 Hz, 1H), 3.81-3.66 (m, 5H), 2.12-2.00 (m, 3H), 1.70 (t, J=14.4 Hz, 3H), 1.55 (s, 9H).

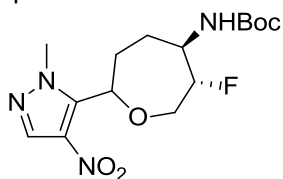
Проміжна сполука 33 5-(5,8-Діоксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-метил-4-нітро-піразол



До розчину 1-метил-4-нітро-5-(2,3,4,7-тетрагідроксепін-2-іл) піразолу (1.0 г, 4.5 ммоль) в ДХМ (18 мл) додали молекулярні сита 3А з подальшими NBS (0.80 г, 4.48 ммоль) і оцтовою кислотою (0.26 мл, 4.48 міль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 г. Суміш розбавили ДХМ (30 мл) і промили водою (15 мл), насиченим водним NaHCO₃ (15 мл) і сольовим розчином (15 мл). Органічний шар розділили, висушили над MgSO₄ і розчинник видалили при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало проміжний бромацетат у вигляді суміші регіоізомерів у вигляді прозорого масла (1.17 г). Процедура повторили з одержанням додаткової кількості речовини. У розчин цього масла (1.55 г, 4.3 ммоль) в MeOH (60 мл) додали K₂CO₃ (2.66 г, 19.2 ммоль) однією порцією. Цю суміш перемішували протягом 1 г перед додаванням води (50 мл). EtOAc (150 мл) додали і шари розділили. Органічний шар висушили над MgSO₄ і

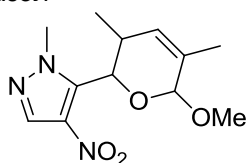
розчинником видалили при зниженому тиску з одержанням 5-(5,8-діоксабіцикло[5.1.0]-октан-4-іл)-1-метил-4-нітро-піразолу у вигляді прозорого масла (0.86 г, 61 % за дві стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.53-5.45 (m, 1H), 4.53 (dd, $J=13.5, 5.2$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 2H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.07-1.87 (m, 3H).

Проміжна сполука 34 трет-бутилN-(3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)карбамат



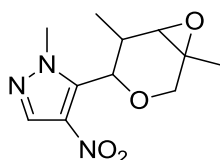
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 23 з використанням як початкової речовини 5-(5,8-діоксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-метил-4-нітро-піразолу (проміжна сполука 33), одержали трет-бутилN-(3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)карбамат (290 мг, 53 % за чотири стадії) у вигляді сіро-білого осаду. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.50 (dd, $J=9.9, 3.8$ Hz, 1H), 4.96-4.73 (m, 2H), 4.14-3.95 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 2.30-2.16 (m, 3H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

Проміжна сполука 35 5-(6-метокси-3,5-диметил-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-4-нітро-піразол



До розчину 2-метил-4-нітро-піразол-3-карбальдегіду (487 мг, 3.14 ммоль) в CDCl_3 (12 мл) додали [(Z)-1-[(E)-2-метокси-1-метил-вініл]проп-1-енокси]-триметил-силан (944 мг, 4.71 ммоль) і Resolve-Al[™] EuFOD (127 мг, 0.31 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C у закритій пробірці протягом 18 г. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало 3,5-диметил-2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)-2,3-дигідропіран-4-он у вигляді суміші діастереомерів у вигляді жовтого масла (829 мг). Розчин цього масла (829 мг, 3.14 ммоль) і гептагідрат хлориду церію (III) (4.8 г, 12.56 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Після охолодження до 0 °C, по порціях додали борогідрид натрію (143 мг, 3.8 ммоль) і суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г. Реакційну суміш погасили 1 М водним HCl (10 мл) і екстрагували EtOAc (50 мл). Органічний шар розділили, висушили над MgSO_4 і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в MeOH (40 мл) і обробили моногідратом п-толуолсульфонової кислоти (87 мг). Суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 18 г і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в ДХМ (30 мл) і органічному шарі промили водними NaHCO_3 (2 × 20 мл), промили сольовим розчином (20 мл), пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням 5-(6-метокси-3,5-диметил-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-4-нітро-піразолу у вигляді жовтого масла (558 мг, 51 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15-7.98 (m, 1H), 5.90 (d, $J=3.6$ Hz) і 5.78 (d, $J=3.2$ Hz) (1H), 5.72 (d, $J=5.6$ Hz) і 5.64 (d, $J=10.8$ Hz) (1H), 4.80 і 4.76 (2s, 1H), 4.16 і 4.06 (2s, 3H), 3.42 і 3.40 (2s, 3H), 2.65-2.58 (m, 1H), 1.77 і 1.65 (2s, 3H), 0.90 (d, $J=7.2$ Hz) і 0.83 (d, $J=7.2$ Hz) (3H).

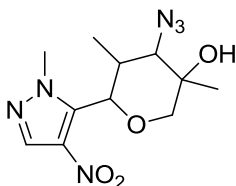
Проміжна сполука 36 5-(2,6-диметил-4,7-діоксабіцикло[4.1.0]гептан-3-іл)-1-метил-4-нітро-піразол



До розчину 5-(6-метокси-3,5-диметил-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-4-нітро-піразолу (100 мг, 0.38 ммоль) у ДХМ (1 мл), охолодженому до -78 °C додали діетиловий ефірат трифториду бору (0.14 мл, 1.13 ммоль) і триетилсилан (0.36 мл, 2.68 ммоль). Після перемішування при -78 °C протягом 1 г, реакційній суміші дали нагрітисся до кімнатної температури і перемішували протягом 18 г. Додали насичений водні NaHCO_3 (5 мл) і ДХМ (5 мл) і органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-60 % EtOAc/ізогексан)

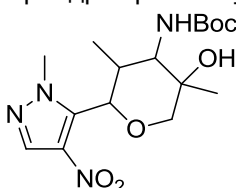
дало 5-(3,5-диметил-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-4-нітро-піразол у вигляді жовтого масла. Взаємодію повторили з одержанням додаткової кількості речовини. У розчин 5-(3,5-диметил-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-4-нітро-піразолу (305 мг, 1.29 ммоль) у ДХМ (6.5 мл), охолоджений до 0 °С, додали m-CPBA (70-75 %, 382 мг, 1.54 ммоль) і суміш перемішували при 0 °С протягом 90 хв. Додаткову кількість m-CPBA (70-75 %, 191 мг, 0.774 ммоль) додали і суміш поволі нагрівали до кімнатної температури протягом 6 г. Суміш відфільтрували через целіт®, промили за допомогою ДХМ (15 мл) і фільтрат промили насиченим водним NaHCO₃ (2 × 10 мл). Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-60 % EtOAc/ізогексан) дало 5-(2,6-диметил-4,7-діоксабіцикло[4.1.0]гептан-3-іл)-1-метил-4-нітро-піразол у вигляді єдиного діастереомера у вигляді сіро-білого осаду (189 мг, 53 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.78 (d, J=12.9 Hz, 1H), 3.30 (d, J=5.6 Hz, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.92 (d, J=7.0 Hz, 3H).

Проміжна сполука 37 4-азидо-3,5-диметил-6-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)тетрагідропіран-3-ол



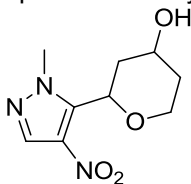
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 27, з використанням як початкової речовини 5-(2,6-диметил-4,7-діоксабіцикло[4.1.0]гептан-3-іл)-1-метил-4-нітро-піразолу, одержали 4-азидо-3,5-диметил-6-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)тетрагідропіран-3-ол у вигляді сіро-білого осаду (140 мг, 63 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 5.74 (d, J=2.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.79-3.64 (m, 3H), 3.58 (s, 1H), 2.58 (qdd, J=7.6, 2.9, 2.2 Hz, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (d, J=7.6 Hz, 3H).

Проміжна сполука 38 трет-бутилN-[5-гідрокси-3,5-диметил-2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)тетрагідропіран-4-іл]карбамат



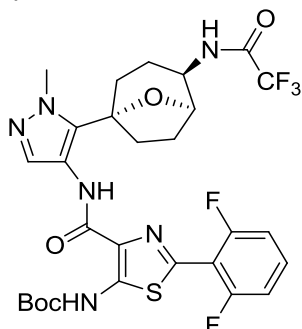
Розчин 4-азидо-3,5-диметил-6-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)тетрагідропіран-3-олу (140 мг, 0.47 ммоль) в ТГФ/воді (1 мл/0.2 мл) обробили трифенілфосфіном (373 мг, 1.42 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 65 °С за захисним екраном протягом 18 г. Додаткова кількість ТГФ (1 мл) додали разом з розчином триметилфосфіну (1 М в толуолі, 1 мл, 1.0 ммоль). Суміш нагрівали при 65 °С за захисним екраном протягом 3 г. Розчинники видалили при зниженому тиску і залишок розчинили в безводному ДХМ (4 мл). Ди-трет-бутил-дикарбонат (115 мг, 0.53 ммоль) додали з подальшим DIPEA (0.18 мл, 1.05 ммоль) і реакційною сумішшю перемішували при кімнатній температурі протягом 72 г. Суміш сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-60 % EtOAc/ізогексан) дало трет-бутилN-[5-гідрокси-3,5-диметил-2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)тетрагідропіран-4-іл]карбамат у вигляді сіро-білого осаду (112 мг, 64 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 5.52 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 6H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (s, 3H), 0.98 (d, J=7.2 Hz, 3H).

Проміжна сполука 39 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)тетрагідропіран-4-ол

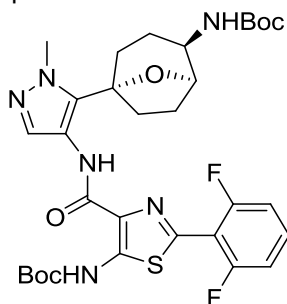


Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 30, також одержали 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)тетрагідропіран-4-ол у вигляді суміші діастереомерів у вигляді жовтої смоли (91 мг, 12 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 и 8.03 (2s, 1H), 5.88 (dd, J=8.3, 6.1 Hz) и 5.70 (dd, J=11.8, 3.2 Hz) (1H), 4.49 (dd, J=11.8, 7.4 Hz) и 4.40 (s) (1H), 4.15-3.72 (m, 2H), 4.15 и 4.09 (s, 3H), 2.85-2.55 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.79-1.66 (m, 1H).

Проміжна сполука 40 трет-бутилN-(2-(2,6-дифторфеніл)-4-((1-метил-5-(2-((2,2,2-трифторацетил)аміно)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-іл)піразол-4-іл)карбамоїл)тіазол-5-іл)карбамат

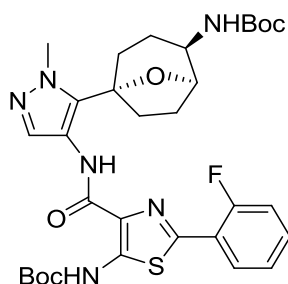


- 5 До розчину 2,2,2-трифтор-N-(5-фтор-2-гідрокси-5-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)циклогептил)ацетаміду (120 мг, 0.32 ммоль) в ТГФ (10 мл) і MeOH (10 мл) додали 10 % паладій на вугіллі (12 мг). Реакційну суміш нагрівали при 40 °С при тиску 400 фунт/кв. дюйм в атмосфері водню протягом 3 г, охолодили до кімнатної температури, відфільтрували через целіт®, промили метанолом (50 мл) і сконцентрували при зниженому тиску. Процедуру повторили з
- 10 використанням тих же умов, за винятком додаткової водною HCl (2 M, 2 мл). У розчин залишку в ДХМ (20 мл) додали DIPEA (1.00 мл, 5.74 ммоль), 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (123 мг, 0.46 ммоль) і PyBOP (409 мг, 0.78 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакцію погасили водою (20 мл) і екстрагували за допомогою ДХМ (150 мл). Органічний шар промили насиченим розчином
- 15 NaHCO₃ (30 мл) і водою (30 мл), розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (80-100 % EtOAc/ізогексан) дало трет-бутилN-(2-(2,6-дифторфеніл)-4-((1-метил-5-(2-((2,2,2-трифторацетил)аміно)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-іл)піразол-4-іл)карбамоїл)тіазол-5-іл)карбамат у вигляді сіро-білого осаду (58 мг, 27 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.47 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 5.91 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.27-1.90 (m, 7H), 1.55 (s, 9H).
- 20 Проміжна сполука 41 трет-бутилN-[5-[4-[[5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоніл]аміно]-2-метил-піразол-3-іл]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-2-іл]карбамат



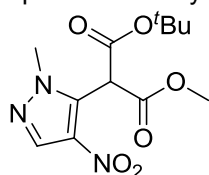
- 25 Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 1 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-(5-фтор-2-гідрокси-5-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)циклогептил)карбамату, одержали трет-бутилN-(5-[4-[[5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоніл]аміно]-2-метил-піразол-3-іл]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-2-іл]карбамат у вигляді блідо-рожевого осаду (172 мг, 17 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.47 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.19-1.86 (m, 7H), 1.55 (s, 9H), 1.48 (s, 9H).
- 30 Проміжна сполука 42 трет-бутилN-[5-[4-[[5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоніл]аміно]-2-метил-піразол-3-іл]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-2-іл]карбамат

- 35 Проміжна сполука 42 трет-бутилN-[5-[4-[[5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоніл]аміно]-2-метил-піразол-3-іл]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-2-іл]карбамат



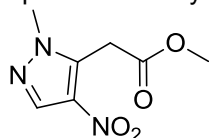
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 1 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-(5-фтор-2-гідрокси-5-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)циклогептил)карбамату, одержали трет-бутилN-(5-[4-((5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоніл)аміно)-2-метил-піразол-3-іл]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-2-іл)карбамат у вигляді блідо-рожевого осаду (310 мг, 31 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.50 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.39-8.29 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, J=11.4, 8.3 Hz, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.07 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.22-1.92 (m, 7H), 1.55 (s, 9H), 1.50 (s, 9H).

Проміжна сполука 43 1-трет-бутил 3-метил 2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)малонат



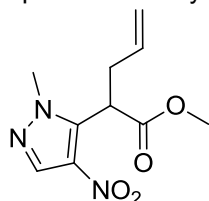
Карбонат калію (15.40 г, 111.42 ммоль) додали за одну порцію до перемішаного, розчину кімнатної температури 5-хлор-1-метил-4-нітро-піразолу (6.0 г, 37.140 ммоль) і трет-бутилметилмелонату (8.74 г, 50.139 ммоль) в безводному ДМСО (100 мл) в атмосфері азоту. Суміш нагрівали при 75 °C протягом 3 годин перед тим, як охолодили і дали постояти при КТ протягом ночі. Суміш влили у воду (500 мл), підкисляли за допомогою 2 н HCl (80 мл, pH 5) і екстрагували EtOAc (2 × 250 мл, 2 × 200мл). Об'єднані органічні шари висушили (MgSO₄) і розчинник видалили при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-30 % EtOAc/гептан) з одержанням 1-трет-бутил 3-метил 2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)малонату у вигляді безбарвного осаду (10.3 г, 92.7 %).

Проміжна сполука 44 метил 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)ацетат



Суміш 1-трет-бутил 3-метил 2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)малонату (6.92 г, 23.1 ммоль) і мурашиної кислоти (100 мл) нагрівали при 50 °C протягом 5 годин перед тим, як охолоджували до кімнатної температури. Мурашину кислоту видалили при зниженому тиску; залишок розбавили сольовим розчином і екстрагували за допомогою ДХМ 3х. Об'єднані органічні фази висушили (MgSO₄) і розчинник видалили при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-60 % EtOAc/гептан) з одержанням метил 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)ацетату (4.15 г, 90 %).

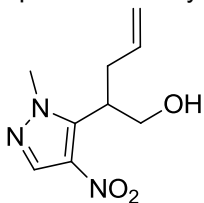
Проміжна сполука 45 метил 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)пент-4-еноат



До розчину метил 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл) ацетату (869 мг, 4.36 ммоль) в безводному ДМФ (10 мл) додали при 0 °C гідрід натрію (218мг, 5.45 ммоль, 60 мас. %), суміш відразу стала темно-червоною. Після перемішування при 0 °C протягом 15 хв, повільно додали алілбромід (0.57 мл, 6.54 ммоль), перемішували при 0 °C протягом 10 хв, потім при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакцію погасили водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (200 мл, 50 мл). Об'єднаний органічний шар промили водою (15 × 3 мл), сольовим розчином (10 мл), висушили (MgSO₄) і розчинник видалили при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/гептан) з одержанням метил 2-(2-метил-4-нітро-

піразол-3-іл) пент-4-єноату (713мг, 68 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 5.71 – 5.54 (m, 1H), 5.01 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 4.43 (dd, $J=9.8, 5.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.14 – 3.02 (m, 1H), 2.79 – 2.62 (m, 1H).

Проміжна сполука 46 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)пент-4-єн-1-ол



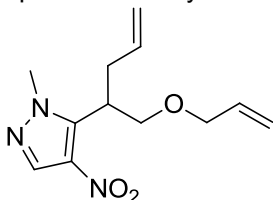
5

DIBAL-H (1.0 моль/л) у толуолі (16.03 ммоль, 16 мл) додали в розчин метил 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)пент-4-єноату (959 мг, 4.01 ммоль) в ТГФ (16 мл) в атмосфері азоту при 0 °С. Суміш перемішували протягом 30 хв при 0 °С. Розчин 1 н HCl (25 мл) повільно додали в реакційну суміш при 0 °С, з подальшим етилацетатом (30 мл). Після розділення, органічний шар промили насиченим розчином NaHCO_3 (30 мл) і сольовим розчином (30 мл). Об'єднані органічні шари екстрагували етилацетатом до тих пір, поки у водному шарі не залишилося необхідного продукту. Органічні шари об'єднали і згодом висушили (Na_2SO_4), відфільтрували і евапорували з одержанням світло-коричневого масла (610 мг). Неочищену речовину очистили на силікагелі з використанням 0-100 % етилацетату в гептані з одержанням 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл) пент-4-єн-1-олу у вигляді світло-жовтого осаду (676 мг, 80 %).

10

15

Проміжна сполука 47 5-[1-(алілоксиметил)бут-3-єніл]-1-метил-4-нітро-піразол

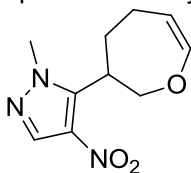


До розчину 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)пент-4-єн-1-олу (91 мг, 0.43) в безводному ДМФ (5 мл) додали при 0 °С гідрид натрію (20мг, 0.49 ммоль, 60 мас. %). Після перемішування при 0 °С протягом 15 хв, повільно додали алібромід (79, 0.64 ммоль), перемішували при 0 °С протягом 10 хв, потім нагрівали до кімнатної температури протягом 2 г. Реакцію погасили водою (10мл) і екстрагували ЕА (3 × 50мл). Об'єднаний органічний шар промили сольовим розчином (10мл) і сконцентрували насухо. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/гептан) з одержанням 5-[1-(алілоксиметил)бут-3-єніл]-1-метил-4-нітро-піразолу (84 мг, 78 %).

20

25

Проміжна сполука 48 1-метил-4-нітро-5-(2,3,4,5-тетрагідрооксепін-3-іл)піразол



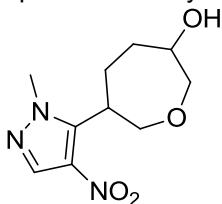
Розчин

1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)-2-імідазолідиніліден)дихлор(фенілметилєн)(трициклогексилфосфін)рутенію, каталізатор Граббса 2 покоління, CAS реєстраційний № 246047-72-3, Sigma-Aldrich Product No. 569747, US 6111121, US 7329758 (375мг, 0.42 ммоль) в толуолі (15мл) додали в розчин 5-[1-(алілоксиметил)бут-3-єніл]-1-метил-4-нітро-піразолу (527 мг, 2.10 ммоль) у толуолі (115 мл). Одержаний розчин нагрівали при кипінні із зворотним холодильником (120 °С) протягом 2.5 г. Після охолодження до кімнатної температури, розчинник видалили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/гептан) з одержанням 1-метил-4-нітро-5-(2,3,4,5-тетрагідрооксепін-3-іл)піразолу (133мг, 30 %).

30

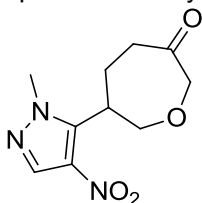
35

Проміжна сполука 49 6-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-ол



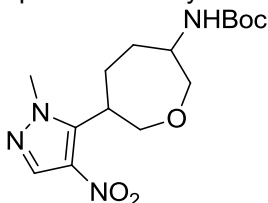
Комплекс боран-диметилсульфід (2.0 моль/л) в ТГФ (0.91 мл, 1.82 ммоль) додали в розчин 1-метил-4-нітро-5-(2,3,4,5-тетрагідрооксепін-3-іл)піразолу (204 мг, 0.91 ммоль) в безводному ТГФ (8 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 15 хв, потім нагрівали до КТ протягом 2 г. Додали 1М NaOH (1.5 мл) і пероксид водню (30 мас. % у воді) (0.8 мл) і суміш перемішували при КТ протягом 2 г. Реакцію погасили водою і екстрагували за допомогою ДХМ (2х) і ЕА (1х). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (10мл) і сконцентрували насухо. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/гептан) з одержанням 6-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл) оксепан-3-олу (53 мг, 24 %).

Проміжна сполука 50 6-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-он



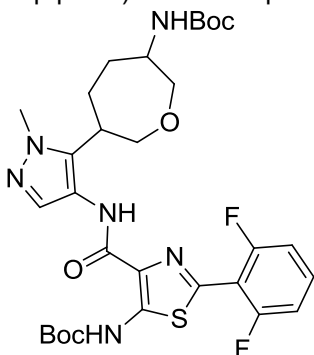
До розчину 6-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-олу (53 мг, 0.22 ммоль) в ДХМ (6 мл) додали перидінонан Десса-Мартіна (192 мг, 0.44 ммоль) і бікарбонат натрію (93мг, 1.10 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, погасили водою, і екстрагували за допомогою ДХМ (3х). Об'єднані органічні шари сконцентрували насухо і очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/гептан) з одержанням 6-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-ону (53 мг, кільк.).

Проміжна сполука 51 трет-бутилN-[6-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-іл]карбамат



6-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-он (53 мг, 0.23 ммоль), ацетат амонію (219 мг, 2.76 ммоль), ціаноборогідрид натрію (38мг, 0.57 ммоль) і декілька гранул 4А молекулярних сит розчинили в метанолі (2 мл). Додали оцтову кислоту (35мг, 0.57 ммоль) і суміш перемішували при КТ в атмосфері N₂ протягом трьох днів. Реакцію погасили насиченим бікарбонатом натрію і екстрагували за допомогою ДХМ (3х). Об'єднані органічні шари висушили (MgSO₄) і розчинник видалили при зниженому тиску. Залишок розчинили в ДХМ (5 мл) і додали ди-трет-бутилкарбонат (63мг, 0.69 ммоль) і DIPEA (0.067 мл, 0.38 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/гептан) з одержанням трет-бутилN-[6-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл) оксепан-3-іл]карбамату (53мг, 81 %).

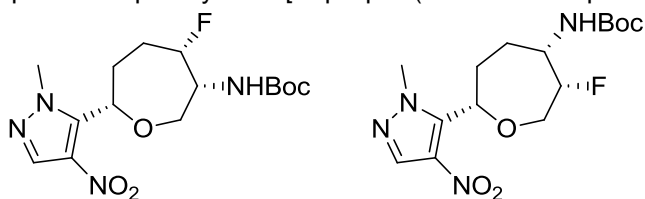
Проміжна сполука 52 трет-бутилN-[6-[4-[[5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоніл]аміно]-2-метил-піразол-3-іл]оксепан-3-іл]карбамат



Розчин трет-бутилN-[6-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-іл]карбамату (53 мг, 0.16 ммоль) в MeOH (25 мл) пропустили через H-Cube® (50 бар, 50 °С, швидкість потоку: 1 мл/хв, 30 мм 10 % Pd/C картридж). Розчинник видалили при зниженому тиску з одержанням трет-бутилN-[6-(4-аміно-2-метил-піразол-3-іл)оксепан-3-іл]карбамату у вигляді коричневого масла. У розчин цього масла в ДХМ (5 мл) додали 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (72 мг, 0.20 ммоль), PyBOP (133 г, 0.25ммоль) і DIPEA (0.17 мл, 0.94 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакцію погасили водою і

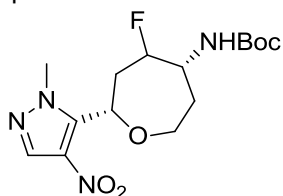
екстрагували ЕА (3х). Органічні шари об'єднали і розчинник видалили при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/гептан) дало трет-бутилN-[6-[4-[[5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоніл]аміно]-2-метил-піразол-3-іл]оксепан-3-іл]карбамат (100мг, 99 %).

Проміжна сполука 53 трет-бутилN-[4-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл) оксепан-3-іл]карбамат і трет-бутилN-[3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамат



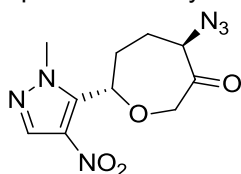
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 23 з використанням як початкової речовини 5-(5,8-діоксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-метил-4-нітро-піразолу (проміжна сполука 33), одержали суміш трет-бутилN-[4-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-іл]карбамату і трет-бутилN-[3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамату, яка не розділялася, у вигляді масла (290 мг, 53 % за чотири стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.58-5.47 (m, 1H), 4.96-4.73 (m, 2H), 4.14-3.93 (m, 5H), 2.30-2.16 (m, 3H), 2.04-1.83 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Проміжна сполука 54 трет-бутилN-[5-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамат



Розчин деоксо-Фтор (50 % в ТГФ, 0.576 мл, 1.56 ммоль) додали по краплях до охолодженого на льоду розчину 5-азидо-2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-олу (353 мг, 1.25 ммоль, проміжна сполука 27) в ДХМ (6 мл). Суміші дали нагрітися до кімнатної температури при перемішуванні протягом 16 г перед охолодженням у ванні з льодом і повільно додали насичений водний NaHCO_3 (10 мл). Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc/ізогоексан) дало 5-(5-азидо-4-фтороксепан-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол у вигляді прозорої смоли. У розчин цієї смоли (145 мг, 0.51 ммоль) в ТГФ (5 мл) і воді (1 мл) додали трифенілфосфін (147 мг, 0.56 ммоль) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 2 г. Суміш розбавили EtOAc (10 мл) і промили сольовим розчином (2 × 5 мл). Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в ДХМ (2 мл) і DIPEA (0.178 мл, 1.02 ммоль) і додали ди-трет-бутилдикарбонат (134 мг, 0.61 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Воду (2 мл) додали і суміш екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 2 мл). Об'єднані органічні шари пропустили через фазорозділовий картридж, сконцентрували при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc/ізогоексан) з одержанням трет-бутил N-[5-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамату у вигляді прозорої смоли (180 мг, 39 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 5.54 (dd, $J=10.5$, 4.2 Hz, 1H), 5.10-4.92 (m, 2H), 4.21-4.09 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.74-3.62 (m, 1H), 2.57-2.38 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

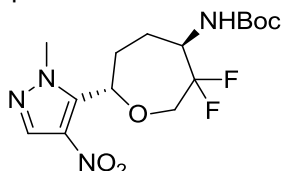
Проміжна сполука 55 4-азидо-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-он



До розчину 5-(5,8-діоксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-метил-4-нітро-піразолу (2.85 г, 11.9 ммоль, проміжна сполука 19) у MeOH (60 мл) і воді (11.5 мл) додали NH_4Cl (1.58 г, 29.8 ммоль) з подальшим азидом натрію (3.87 г, 59.5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70 °C протягом 18 г, потім дали остигнути до кімнатної температури. Розчинники видалили при зниженому тиску і залишок розчинили в EtOAc (150 мл). Органічний шар промили сольовим розчином (50 мл), розділили, висушили над MgSO_4 і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням

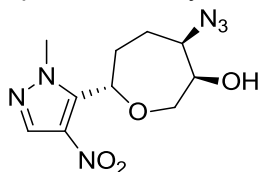
азидоспирту у вигляді помаранчевого масла у вигляді суміші 80/20 регіоізомерів. У розчин цього масла (1.9 г, 6.7 ммоль) в ДХМ (40 мл) додали перидінонан Десса-Мартіна (1.8 г, 4.26 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Додали водний насичений NaHCO_3 (50 мл) і 20 % розчин тіосульфату натрію (50 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хв поки повністю не розчинилися всі солі. Суміш розбавили за допомогою ДХМ (50 мл) і органічного шару розділили, висушили над MgSO_4 і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc /ізогексан) дало 4-азидо-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл) оксепан-3-он у вигляді масла (1.05 г, 86 % за дві стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 5.38 (dd, $J=10.1$, 2.7 Hz, 1H), 4.63-4.51 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 4H).

Проміжна сполука 56 трет-бутилN-[3,3-дифтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамат



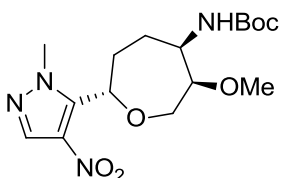
До розчину 4-азидо-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-ону (440 мг, 1.57 ммоль, Проміжна сполука 55) в ДХМ (10 мл) додали деоксо-Фтор® (50 % в ТГФ, 1.42 мл, 3.92 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. ДХМ (20 мл) додали, суміш охолодили до 0 °C і обережно додали насичений водний NaHCO_3 (20 мл). Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 20 мл) і об'єднаних органічних шарів висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-30 % EtOAc /ізогексан) дало 5-(5-азидо-6,6-дифтороксепан-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол у вигляді масла (280 мг). Розчин цього масла (280 мг, 0.93 ммоль) в ТГФ/воді (10 мл/1.8 мл) обробили трифенілфосфіном (267 мг, 1.02 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 70 °C за захисним екраном протягом 18 г. Реакційну суміш сконцентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в безводному ДХМ (15 мл), охолоджену до 0 °C, і додали ди-трет-бутил-дикарбонат (243 мг, 1.12 ммоль) з подальшим DIPEA (0.15 мл, 1.12 ммоль). Реакційній суміші дали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 72 г. Воду (20 мл) додали і суміш екстрагували за допомогою ДХМ (100 мл). Органічний шар розділили, висушили над MgSO_4 і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-35 % EtOAc /ізогексан) дало трет-бутилN-[3,3-дифтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамат у вигляді прозорого масла (310 мг, 59 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 5.48-5.42 (m, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.49-4.35 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.99-3.80 (m, 1H), 2.17-1.98 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

Проміжна сполука 57 4-азидо-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл) оксепан-3-ол



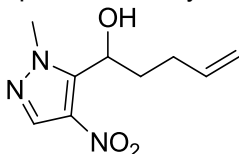
До розчину 4-азидо-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-ону (проміжна сполука 55) (1 г, 3.57 ммоль) в безводному ТГФ (25 мл) в атмосфері азоту, охолоджену до -78 °C, додали L-селектрид (1 M в ТГФ, 4.3 мл, 4.3 ммоль) і суміш перемішували при -78 °C протягом 45 хв. Розчину дали нагрітися до кімнатної температури і додали воду (10 мл). Розчинники видалили при зниженому тиску і залишок розчинили в EtOAc (100 мл). Органічний шар промили водою (40 мл) і сольовим розчином (40 мл), висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-60 % EtOAc /ізогексан) дало рацемічний 4-азидо-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-3-ол (відносна стереохімія, як показано вище) у вигляді жовтого масла (580 мг, 58 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.63 (dd, $J=10.6$, 3.5 Hz, 1H), 4.21-4.14 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.27-2.08 (m, 2H), 2.01-1.84 (m, 2H).

Проміжна сполука 58 трет-бутилN-[3-метокси-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамат



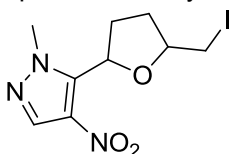
До розчину 4-азидо-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-3-олу, (проміжна сполука 57) (182 мг, 0.65 ммоль) в безводному ДМФ (5 мл) в атмосфері азоту додали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 39 мг, 0.97 ммоль) по порціях за 10 хв. Через додаткових 45 хв, метилйодид (0.06 мл, 0.97 ммоль) додали по краплях і суміш перемішували протягом 18 г при кімнатній температурі. Додаткову кількість гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 39 мг, 0.97 ммоль) додали з подальшим метилйодидом (0.06 мл, 0.97 ммоль) і сумішшю перемішували при кімнатній температурі протягом 48 г. Суміш погасили водою (20 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промили водою (20 мл) і сольовим розчином (20 мл), розділили, висушили над MgSO_4 і розчинником видалили при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc/ізогексан) дало 5-(5-азидо-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол у вигляді масла (100 мг). Розчин цього масла (100 мг, 0.37 ммоль) в ТГФ/воді (5 мл/1 мл) обробили трифенілфосфіном (97 мг, 0.37 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 70 °C за захисним екраном протягом 18 г. Суміш сконцентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в безводному ДХМ (3 мл) при 0 °C і додали ди-трет-бутил-дикарбонат (89 мг, 0.4 ммоль) і DIPEA (0.18 мл, 1.02 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 г. Воду (10 мл) додали і суміш екстрагували за допомогою ДХМ (20 мл). Органічний шар розділили, висушили над MgSO_4 і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc/ізогексан) дало рацемічний трет-бутил-(3-метокси-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамат (відносна стереохімія, як показано вище) у вигляді прозорого масла (119 мг, 47 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.39 (dd, $J=10.6, 3.6$ Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.33 (dd, $J=14.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.75 (dd, $J=14.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.03-1.82 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Проміжна сполука 59 1-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)пент-4-ен-1-ол



Розчин 1-метил-4-нітро-1H-піразолу (9.7 г, 76.7 ммоль) і 4-пентеналю (10 г, 84.4 ммоль) в безводному ТГФ (250 мл) охолодили до -78 °C і перемішували в атмосфері азоту. Розчин LiHMDS (1 М в ТГФ, 192 мл, 191.7 ммоль) додали по краплях за період 3 г. Реакційній суміші дали нагрітися до -40 °C і перемішували протягом 2 г, погасили за допомогою покрпельного додавання насиченого розчину хлориду амонію (100 мл), нагрівали до кімнатної температури і розбавили EtOAc (200 мл). Органічний шар промили насиченим розчином хлориду амонію (50 мл), розділили, висушили над MgSO_4 і розчинником видалили при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ДХМ) з подальшою хроматографією на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дала 1-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)пент-4-ен-1-ол у вигляді блідо-жовтого масла (5.75 г, 36 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 5.85-5.78 (m, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 5.12-5.04 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.45 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.92-2.09 (m, 3H), 1.90-1.86 (m, 1H).

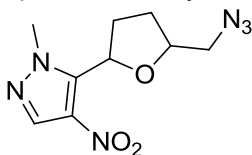
Проміжна сполука 60 5-(5-(йодометил)тетрагідрофуран-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол



До перемішаного розчину 1-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)пент-4-ен-1-олу (0.84 г, 3.98 ммоль, Проміжна сполука 59) в безводному ТГФ (25 мл) в атмосфері азоту додали йод (1.52 г, 5.97 ммоль). Після перемішування протягом 5 хв, Na_2CO_3 (0.63 г, 5.97 ммоль) додали з подальшим трифлатом срібла (3.07 г, 11.94 ммоль) і темно-червоний розчин став жовтим. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, розбавили ТГФ (25 мл) і відфільтрували через целіт. Жовтий осад промили ТГФ/ДХМ і фільтрат сконцентрували при

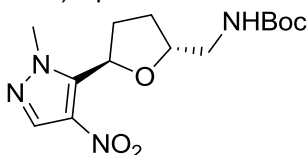
зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-40 % EtOAc/дхм) дало 5-(5-(йодометил)тетрагідрофуран-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол у вигляді блідо-жовтої смоли (640 мг, 48 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 5.91-5.87 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.05-1.89 (m, 2H).

5 Проміжна сполука 61 5-(5-(Азидометил)тетрагідрофуран-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол



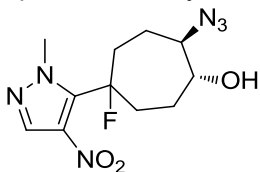
До розчину 5-(5-(йодометил)тетрагідрофуран-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразолу (640 мг, 1.90 ммоль, Проміжна сполука 60) у безводному ДМФ (10 мл) додали азид натрію (250 мг, 3.80 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 36 г. Суміш розбавили EtOAc (25 мл) і промили водою (2 × 10 мл) і сольовим розчином (20 мл). Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням 5-(5-(азидометил)тетрагідрофуран-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразолу у вигляді жовтого масла (480 мг, 100 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 5.84-5.70 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.56-3.39 (m, 2H), 2.66-2.65 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H).

15 Проміжна сполука 62 трет-бутил((5-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл) тетрагідрофуран-2-іл)метил)карбамат



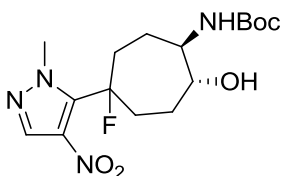
Розчин 5-(5-(азидометил)тетрагідрофуран-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразолу (520 мг, 2.07 ммоль, проміжна сполука 61) у ТГФ/воді (20 мл/4 мл) обробили трифенілфосфіном (600 мг, 2.28 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 70 °C за захисним екраном протягом 1.5 г. Суміші дали остигнути до кімнатної температури і органічний розчинник видалили при зниженому тиску. Водний шар екстрагували ДХМ (40 мл) і органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням блідо-жовтого масла. Це масло розчинили в ДХМ (20 мл) і додали DIPEA (0.72 мл, 4.14 ммоль) з подальшим розчином ди-трет-бутил-дикарбонату (540 мг, 2.48 ммоль) в ДХМ (1 мл) за дві порції. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Воду (10 мл) додали і органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-60 % EtOAc/ізогексан) дало трет-бутил((5-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)тетрагідрофуран-2-іл)метил)карбамат у вигляді безбарвної смоли (145 мг, 21 % за дві стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Проміжна сполука 63 2-азидо-5-фтор-5-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл) циклогептанол



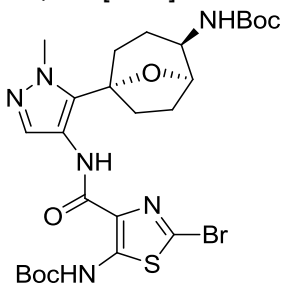
35 Розчин 5-(4-фтор-8-оксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразолу (2.75 г, 10.8 ммоль, проміжна сполука 155) у ДМФ/воді (35 мл/10 мл) обробили хлоридом амонію (1.43 г, 27.0 ммоль) і азидом натрію (3.5 г, 53.9 ммоль) і суміш нагрівали при 100 °C за захисним екраном протягом 18 г. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (200 мл) і органічний шар промили водою (8 × 30 мл), промили сольовим розчином (30 мл), розділили, висушили над MgSO_4 , і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (30-40 % EtOAc/ізогексан) дало 2-азидо-5-фтор-5-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл) циклогептанол у вигляді ізомеру, що елюювався другим, у вигляді білого осаду (2.16 г, 67 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 і 8.05 (2s, 1H), 4.08 і 4.06 (2s, 3H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.87-2.55 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.98-1.85 (m, 2H).

45 Проміжна сполука 64 трет-бутилN-[5-фтор-2-гідрокси-5-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)циклогептил]карбамат



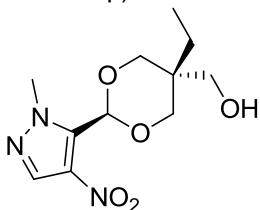
Розчин 2-азидо-5-фтор-5-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)циклогептанолу (300 мг, 1.05 ммоль, проміжна сполука 63) в ТГФ/воді (15 мл/3 мл) обробили трифенілфосфіном (290 мг, 1.11 ммоль) і суміш нагрівали при 60 °С за захисним екраном протягом 18 г. Сольовий розчин (5 мл) додали і суміш екстрагували EtOAc (2 × 50 мл). Органічні шари об'єднали, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. У розчин одержаного масла в безводному ДХМ (20 мл) в атмосфері азоту повільно додали DIPEA (0.88 мл, 5.03 ммоль) з подальшим розчином ди-трет-бутил-дикарбонату (263 мг, 1.21 ммоль) в безводному ДХМ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 днів. Воду (30 мл) додали і суміш екстрагували за допомогою ДХМ (80 мл). Органічний шар розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (40-50 % EtOAc/ізогексан) дало трет-бутилN-[5-фтор-2-гідрокси-5-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)циклогептил]карбамат у вигляді безбарвного масла (218 мг, 58 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 и 8.05 (2s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.08 и 4.06 (2s, 3H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 2H), 2.77-2.48 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.21-1.95 (m, 3H), 1.95-1.67 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Проміжна сполука 65 трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамат



До розчину трет-бутилN-[5-фтор-2-гідрокси-5-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)циклогептил]карбамату (210 мг, 0.565 ммоль, проміжна сполука 64) в ТГФ (20 мл) і MeOH (20 мл) додали 10 % паладій на вугіллі (20 мг). Реакційну суміш нагрівали при 40 °С у атмосфері водню 400 фунт/кв дюйм протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури, суміш відфільтрували через целіт®, промили MeOH (50 мл) і сконцентрували при зниженому тиску. У розчин залишку в ДХМ (30 мл) додали DIPEA (2 мл, 1.40 ммоль), 2-бромо-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонову кислоту (208 мг, 0.62 ммоль, Приклад 22) і PyBOP (727 мг, 1.40 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. Воду (20 мл) додали і суміш екстрагували за допомогою ДХМ (100 мл). Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (80-100 % EtOAc/ізогексан) дало трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамат (120 мг, 34 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.40 (br s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.36-4.22 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.21-1.93 (m, 7H), 1.55 (s, 9H), 1.52 (s, 9H).

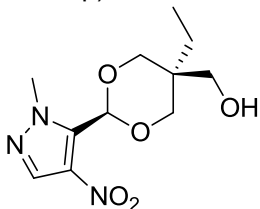
Проміжна сполука 66 (5-етил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанол (транс ізомер)



До розчину 2-метил-4-нітро-піразол-3-карбальдегіду (370 мг, 2.39 ммоль, проміжна сполука 3) в толуолі (50 мл) додали 2-етил-2-(гідроксиметил)пропан-1,3-діол (315 мг, 2.35 ммоль) з подальшою п-толуолсульфоною кислотою (20 мг, 0.10 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 36 г з азеотропним видаленням води. Суміш

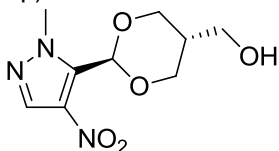
охолодили до кімнатної температури і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало (5-етил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанол (транс ізомер) у вигляді ізомеру, що елюювався першим, у вигляді безбарвного осаду (244 мг, 38 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.02 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.97 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.42 (d, J=3.8 Hz, 2H), 1.90 (m, 3H), 0.99 (t, J=7.6 Hz, 3H).

Проміжна сполука 67 (5-етил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанол (цис-ізомер)



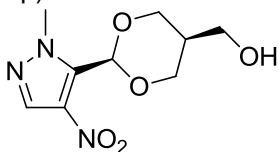
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 66 також одержали (5-етил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанол (цис-ізомер) в у вигляді ізомеру, що елюювався другим, у вигляді безбарвного осаду (118 мг, 18 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.12 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.98 (d, J=3.9 Hz, 2H), 3.73 (d, J=11.8 Hz, 2H), 1.74 (br s, 1H), 1.31 (q, J=7.7 Hz, 2H), 0.89 (t, J=7.7 Hz, 3H).

Проміжна сполука 68 (2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанол (транс ізомер)



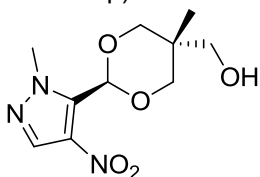
До розчину 2-метил-4-нітро-піразол-3-карбальдегіду (718 мг, 4.63 ммоль, проміжна сполука 3) в толуолі (100 мл) додали 2-(гідроксиметил)пропан-1,3-діол (700 мг, 6.73 ммоль) з подальшою п-толуолсульфоною кислотою (88 мг, 0.463 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 18 г з азеотропним видаленням води. Суміш охолодили до кімнатної температури і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок розбавили за допомогою ДХМ (50 мл) і промили насиченим водним NaHCO₃ (50 мл). Органічний шар промили водою (20 мл) і сольовим розчином (20 мл), розділили, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало (2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанол (транс ізомер) у вигляді ізомеру, що елюювався першим, у вигляді безбарвного осаду (220 мг, 20 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.34 (dd, J=11.6, 4.7 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.81 (t, J=11.5 Hz, 2H), 3.56 (t, J=5.1 Hz, 2H), 2.53-2.38 (m, 1H), 1.67 (t, J=4.6 Hz, 1H).

Проміжна сполука 69 (2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанол (цис-ізомер)



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 68, також одержали (2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанол (цис-ізомер) у вигляді безбарвного осаду (268 мг, 24 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.28 (d, J=11.9 Hz, 2H), 4.20 (d, J=3.3 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.06 (dd, J=7.8, 3.7 Hz, 2H), 1.82 (t, J=4.9 Hz, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H).

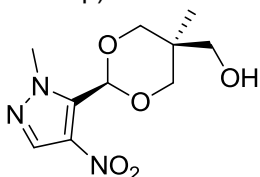
Проміжна сполука 70 (5-метил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанол (транс ізомер)



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 68 з використанням як початкової речовини 2-

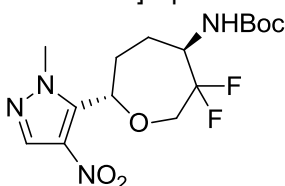
метил-2-(гідроксиметил)пропан-1,3-діолу, одержали (5-метил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанол у вигляді ізомеру, що елюювався першим, у вигляді безбарвного осаду (167 мг, 13 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.02 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 1.65-1.40 (m, 1H), 1.36 (s, 3H).

5 Проміжна сполука 71 (5-метил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанол (цис-ізомер)



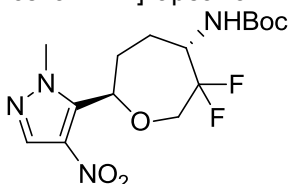
10 Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 70, також одержали (5-метил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанол (цис-ізомер) у вигляді ізомеру, що елюється другим (480 мг, 38 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.16-4.06 (m, 5H), 3.91 (s, 2H), 3.72 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 0.85 (s, 3H). OH не спостерігався.

Проміжна сполука 72 трет-бутилN-[(4R, 7S)-3,3-дифтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамат



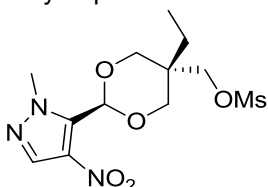
15 Трет-бутилN-[3,3-дифтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамат (проміжна сполука 56) додатково очистили за допомогою хіральної НКРХ з одержанням трет-бутилN-[(4R)-3,3-дифтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамату у вигляді ізомеру, що елюювався другим, у вигляді сіро-білого осаду (57 мг, 47 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 5.48-5.42 (m, 1H), 5.06 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.98-3.82 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

20 Проміжна сполука 73 трет-бутилN-[(4S, 7R)-3,3-дифтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамат



25 Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 72, також одержали трет-бутилN-[(4S, 7R)-3,3-дифтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамат у вигляді ізомеру, що елюється першим, у вигляді сіро-білого осаду (65 мг, 53 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 5.48-5.42 (m, 1H), 5.05 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.50-4.36 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.98-3.84 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

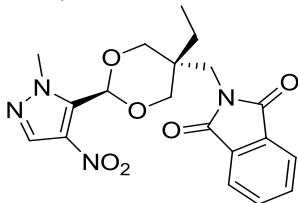
30 Проміжна сполука 74 (5-етил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метил метансульфонат



35 До розчину (5-етил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанолу (транс ізомер) (610 мг, 2.25 ммоль, проміжна сполука 66) в безводному ДХМ (15 мл) при 0 °C додали Et₃N (0.45 мл, 3.38 ммоль) з подальшим метансульфонілхлоридом (0.21 мл, 2.70 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 1.5 г. Суміш знову охолодили до 0 °C і розбавили водною 1 M HCl (10 мл) і ДХМ (20 мл). Органічний шар промили водним насиченим NaHCO₃ (15 мл) і водою (15 мл), розділили, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням (5-етил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метил метансульфонату у вигляді білого осаду (816 мг, кільк.). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.05-3.88 (m, 6H), 3.22-2.92 (m, 3H), 1.96 (q,

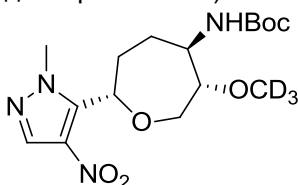
J=7.6 Hz, 2H), 1.03 (t, J=7.6 Hz, 3H).

Проміжна сполука 75 2-((5-етил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діон



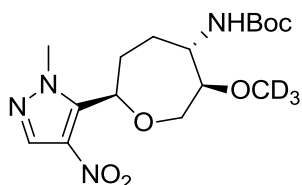
5 До розчину (5-етил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метил метансульфонату (816 мг, 2.25 ммоль, проміжна сполука 74) в безводному ДМСО (10 мл) додали фталамід калію (2.1 г, 11.3 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш нагрівали при 180 °C протягом 5 г, охолодили до кімнатної температури і розбавили EtOAc (50 мл) і водою (30 мл). Органічний шар промили водою (3 × 30 мл), 2 н NaOH (2 × 20 мл) і водою (20 мл),
10 розділили, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало 2-((5-етил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвного осаду (317 мг, 35 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.82-7.76 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.06 (d, J=11.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J=11.8 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 1.92 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.14 (t, J=7.6 Hz, 3H).

Проміжна сполука 76 трет-бутилN-[7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)-3-(тридейтеріометокси)оксепан-4-іл]карбамат



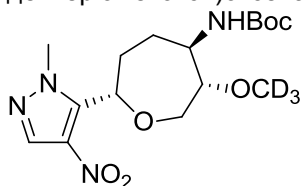
Розчин 5-(5,8-діоксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-метил-4-нітро-піразолу (400 мг, 1.67 ммоль, проміжна сполука 19) у MeOH/воді (9 мл/1.7 мл) обробили хлоридом амонію (221 мг, 4.2 ммоль) і азидом натрію (544 мг, 8.37 ммоль) і суміш нагрівали при 70 °C за захисним екраном протягом 18 г. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (100 мл) і органічний шар промили водою (3 × 20 мл) і сольовим розчином (20 мл), розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. У розчин залишку (310 мг, 1.1 ммоль) в безводному ДМФ (5 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі додали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 53 мг, 1.32 ммоль) по порціях протягом 10 хв. Після додаткових 45 хв, тридейтерометилйодид (0.21 мл, 3.3 ммоль) додали по краплях і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. Додаткову кількість гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 310 мг, 1.1 ммоль) додали з подальшим додатковими тридейтерометилйодидом (0.21 мл, 3.3 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 г. Воду (20 мл) додали і суміш екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промили водою (20 мл) і сольовим розчином (20 мл), висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-40 % EtOAc/ізогексан) дало 5-[5-азидо-6-(тридейтеріометокси)оксепан-2-іл]-1-метил-4-нітро-піразол у вигляді масла (140 мг). Розчин цього масла (140 мг, 0.47 ммоль) в ТГФ/воді (5 мл/0.9 мл) обробили трифенілфосфіном (135 мг, 0.52 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 70 °C за захисним екраном протягом 18 г. Суміш сконцентрували при зниженому тиску. Залишок, що вийшов, розчинили в безводному ДХМ (9 мл) при 0 °C і додали ди-трет-бутил-дикарбонат (123 мг, 0.56 ммоль) і DIPEA (0.25 мл, 1.41 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 г. Воду (10 мл) додали і суміш екстрагували за допомогою ДХМ (20 мл). Органічний шар розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-60 % EtOAc/ізогексан) дало рацемічний трет-бутилN-[7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)-3-(тридейтеріометокси)оксепан-4-іл]карбамат (відносна стереохімія, як показано вище) у вигляді сіро-білого осаду (125 мг, 28 % за чотири стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 5.39 (dd, J=10.6, 3.6 Hz, 1H), 4.85-4.67 (m, 1H), 4.32 (dd, J=14.2, 1.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.75 (dd, J=14.2, 3.2 Hz, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.20-1.82 (m, 4H), 1.46 (m, 9H).

Проміжна сполука 77 трет-бутилN-[(3R, 4S, 7R)-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)-3-(тридейтеріометокси)оксепан-4-іл]карбамат



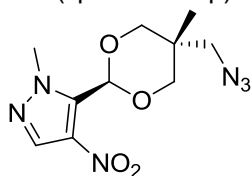
Додаткове очищення трет-бутилN-[7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)-3-(тридейтеріометокси)оксепан-4-іл]карбамату за допомогою хіральної НКРХ дало трет-бутилN-[(3R, 4S)-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)-3-(тридейтеріометокси)оксепан-4-іл]карбамат у вигляді ізомеру, що елюювався першим, у вигляді сіро-білого осаду (54 мг, 43 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 5.39 (dd, J=10.6, 3.6 Hz, 1H), 4.85-4.68 (m, 1H), 4.32 (dd, J=14.2, 1.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.75 (dd, J=14.0, 3.2 Hz, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.20-1.83 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

Проміжна сполука 78 трет-бутилN-[(3S, 4R, 7S)-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)-3-(тридейтеріометокси)оксепан-4-іл]карбамат



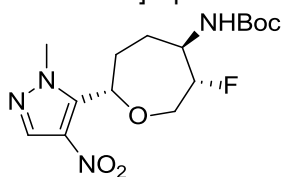
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 77, також одержали трет-бутилN-[(3S, 4R, 7S)-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)-3-(тридейтеріометокси)оксепан-4-іл]карбамат у вигляді ізомеру, що елюється другим, у вигляді сіро-білого осаду (52 мг, 41 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.39 (dd, J=10.6, 3.6 Hz, 1H), 4.85-4.66 (m, 1H), 4.33 (dd, J=14.2, 1.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.75 (dd, J=14.2, 3.2 Hz, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.21-1.83 (m, 4H), 1.47 (m, 9H).

Проміжна сполука 79 5-(5-(Азидометил)-5-метил-1,3-діоксан-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол (транс ізомер)



До розчину (5-метил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанолу (транс ізомер) (248 мг, 1.02 ммоль, проміжна сполука 66) в безводному ДХМ при 0 °C (10 мл) добавили Et₃N (0.20 мл, 1.53 ммоль) з подальшим метансульфонілхлоридом (0.10 мл, 1.22 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 1.5 г. Суміш знову охолодили до 0 °C і додали 1 М водний HCl (5 мл) і ДХМ (20 мл). Органічний шар промили насиченим водним NaHCO₃ (10 мл) і водою (10 мл), розділили, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням безбарвного масла. Це масло розчинили в ДМФ (20 мл) і додали азид натрію (400 мг, 6.12 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 140 °C протягом 18 г за захисним екраном. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили водою (20 мл) і EtOAc (50 мл). Органічний шар промили водою (3 × 20 мл), розділили, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням 5-(5-(азидометил)-5-метил-1,3-діоксан-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразолу у вигляді безбарвного осаду (300 мг, кільк. за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.88 (s, 4H), 3.20 (s, 2H), 1.40 (s, 3H).

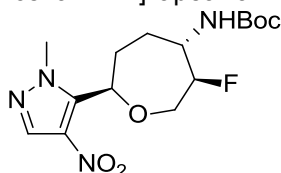
Проміжна сполука 80 трет-бутилN-[(3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамат



До розчину 4-азидо-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-олу (660 мг, 2.34 ммоль, проміжна сполука 57) в ДХМ (12 мл) додали деоксо-Фтор® (50 % в ТГФ, 2.12 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. Суміш розбавили за допомогою ДХМ (22

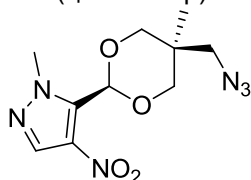
мл), охолодили до 0 °C і обережно додали насичений водний NaHCO₃ (20 мл). Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 20 мл) і об'єднаних органічних шарів висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-30 % EtOAc/ізогексан) дало 5-(5-азидо-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол у вигляді масла (440 мг). Розчин цього масла (440 мг, 1.54 ммоль) в ТГФ/воді (15 мл/2.8 мл) обробили трифенілфосфіном (487 мг, 1.86 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 70 °C за захисним екраном протягом 18 г. Реакційну суміш сконцентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в безводному ДХМ (15 мл), охолодили до 0 °C і додали ди-трет-бутил-дикарбонат (402 мг, 1.84 ммоль) з подальшим DIPEA (0.8 мл, 4.62 ммоль). Реакційній суміші дали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 г. Воду (20 мл) додали і суміш екстрагували за допомогою ДХМ (100 мл). Органічний шар розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-35 % EtOAc/ізогексан) з подальшою хіральною препаративною НКРХ дали трет-бутилN-[(3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамат у вигляді білого осаду (223 мг, 27 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.37 (dd, J=10.5, 3.0 Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.61 (ddd, J=49.1, 7.7, 3.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, J=22.2, 15.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.98-3.80 (m, 1H), 3.49 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.15-1.90 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

Проміжна сполука 81 трет-бутилN-[(3R, 4S, 7R)-3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамат



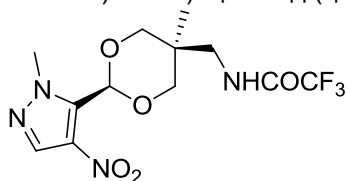
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 80 також одержали трет-бутил N-[(3R, 4S, 7R)-3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамат у вигляді білого осаду (247 мг, 91 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 5.39 (dd, J=10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.61 (ddd, J=49.3, 7.7, 3.17 Hz, 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.97-3.84 (m, 1H), 3.49 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.15-1.88 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

Проміжна сполука 82 5-(5-(Азидометил)-5-метил-1,3-діоксан-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол (цис-ізомер)



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 79 з використанням як початкової речовини (5-метил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанолу (цис ізомер, проміжна сполука 67), одержали 5-(5-(азидометил)-5-метил-1,3-діоксан-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол у вигляді безбарвного осаду (519 мг, 87 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.04 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 0.87 (s, 3H).

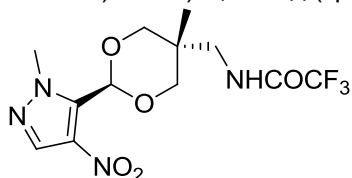
Проміжна сполука 83 2,2,2-трифтор-N-((5-метил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метил)ацетамід (цис-ізомер)



До розчину 5-(5-(азидометил)-5-метил-1,3-діоксан-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразолу (цис-ізомер) (519 мг, 1.84 ммоль, проміжна сполука 82) у безводному MeOH (25 мл) і ТГФ (10 мл) додали формиат амонію (300 мг, 4.76 ммоль) і 10 % Pd/C (300 мг, 0.28 ммоль). Суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 30 хв і потім охолодили до кімнатної температури. Суспензію відфільтрували через целіт і осад на фільтрі промили EtOAc (200 мл). Фільтрат сконцентрували при зниженому тиску і неочищений залишок розчинили в безводному ТГФ (11 мл) і ДХМ (2 мл) і охолодили до 0 °C. Et₃N (0.38 мл, 2.86 ммоль) додали з подальшим трифтороцтовим ангідридом (0.30 мл, 2.10 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 18 г. Суміш знову охолодили 0 °C і погасили

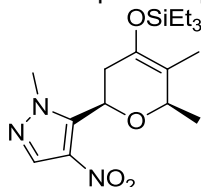
водою (10 мл) і екстрагували EtOAc (20 мл). Органічний шар промили сольовим розчином (10 мл), розділили, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало 2,2,2-трифтор-N-((5-метил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метил)ацетамід у вигляді безбарвного масла (410 мг, 63 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.92 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.75 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.71 (d, J=12.0 Hz, 2H), 0.80 (s, 3H).

Проміжна сполука 84 2,2,2-трифтор-N-((5-метил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метил)ацетамід (транс ізомер)



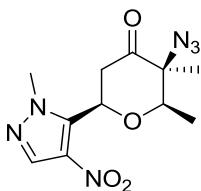
До розчину 5-(5-(азидометил)-5-метил-1,3-діоксан-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразолу (транс ізомер; 300 мг, 1.02 ммоль, проміжна сполука 79) у ТГФ (3 мл) і води (0.3 мл) додали трифенілфосфін (322 мг, 1.22 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70 °C протягом 1 г. Суміш охолодили до кімнатної температури і сконцентрували при зниженому тиску. У розчин неочищеного залишку в безводному ТГФ (10 мл) при 0 °C додали Et₃N (0.20 мл, 1.53 ммоль) з подальшим трифторметансульфоновим ангідридом (0.16 мл, 1.12 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 18 г. Суміш знову охолодили до 0 °C і додали додаткову кількість Et₃N (0.20 мл, 1.53 ммоль) і трифторметансульфонового ангідриду (0.16 мл, 1.12 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 6 г. Суміш знову охолодили до 0 °C, погасили водою (10 мл) і екстрагували за допомогою ДХМ (20 мл). Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало 2,2,2-трифтор-N-((5-метил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метил)ацетамід у вигляді безбарвного осаду (171 мг, 0.49 ммоль).

Проміжна сполука 85 5-(5,6-диметил-4-((триетилсиліл)окси)-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол



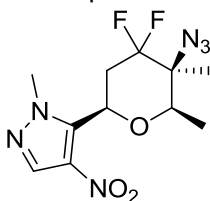
До розчину (E)-3-метилпент-3-ен-2-ону (2.69 мл, 24.1 ммоль) у ДХМ (200 мл), охолодженому до 0 °C, додали Et₃N (10.5 мл, 79.5 ммоль) з подальшим TESOTf (6.0 мл, 26.5 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 18 г. Додали насичений водний розчин NaHCO₃ (100 мл) і ДХМ (200 мл). Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 200 мл) і об'єдналих органічних шарів промили сольовим розчином (100 мл), розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням (E)-триетил((3-метилпента-1,3-дієн-2-іл)окси)силану. У розчин 2-метил-4-нітро-піразол-3-карбальдегіду (1.0 г, 8 ммоль, проміжна сполука 3) в CDCl₃ (28 мл) додали (E)-триетил((3-метилпента-1,3-дієн-2-іл)окси)силан (1.6 г, 7.55 ммоль) з подальшим EuFOD (220 мг, 0.50 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 65 °C за захисним екраном протягом 18 г в пробірці для роботи під тиском. Суміш охолодили до кімнатної температури і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало 5-(5,6-диметил-4-((триетилсиліл)окси)-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол у вигляді безбарвного масла (2.92 г, кільк.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 5.64 (dd, J=10.9, 3.6 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.25-3.94 (m, 3H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.05-0.97 (m, 6H), 0.73-0.61 (m, 9H).

Проміжна сполука 86 3-азидо-2,3-диметил-6-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)дигідро-2H-піран-4(3H)-он



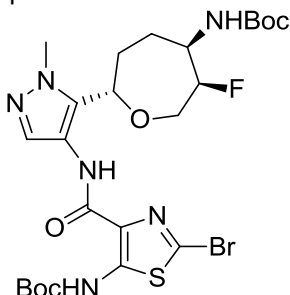
До розчину 5-(5,6-диметил-4-((триетилсиліл)окси)-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразолу (507 мг, 1.38 ммоль, проміжна сполука 85) у безводному MeCN (3.5 мл), охолодженому до -20 °С, додали азид натрію (404 мг, 6.22 ммоль) з подальшим розчином нітрату амонійного церію (2.27 г, 4.15 ммоль) в CH₃CN (10.4 мл) по краплях. Реакційну суміш перемішували при -20 °С протягом 1 г, повільно нагрівали до 0 °С протягом 1 г, потім погасили водою (20 мл) і екстрагували EtOAc (20 мл). Органічний шар промили водою (10 мл) і сольовим розчином (10 мл), розділили, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало 3-азидо-2,3-диметил-6-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)дигідро-2H-піран-4(3H)-он у вигляді білого осаду (187 мг, 46 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 5.78 (dd, J=12.3, 3.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.73 (dd, J=12.3, 6.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J=14.6, 12.3 Hz, 1H), 2.73 (dd, J=14.6, 3.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (d, J=6.1 Hz, 3H).

Проміжна сполука 87 5-(5-азидо-4,4-дифтор-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол



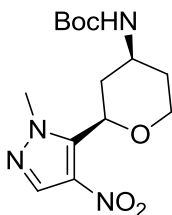
До розчину 3-азидо-2,3-диметил-6-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)дигідро-2H-піран-4(3H)-ону (335 мг, 1.14 ммоль, проміжна сполука 86) в безводному ДХМ (10 мл) додали розчин деоксо-Фтор® (50 % в ТГФ, 830 мг, 1.88 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. Додали насичений водний розчин NaHCO₃ (20 мл) і ДХМ (20 мл). Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 20 мл) і об'єднаних органічних шарів промили сольовим розчином (20 мл), розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (20 % EtOAc/ізогексан) дало 5-(5-азидо-4,4-дифтор-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол (забруднений деякою кількістю вінілфториду) у вигляді блідо-жовтого масла (157 мг, 44 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 5.69 (dd, J=12.2, 2.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.76 (qd, J=6.3, 1.6 Hz, 1H), 2.59-2.40 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.32 (d, J=6.2 Hz, 3H).

Проміжна сполука 88 трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамат



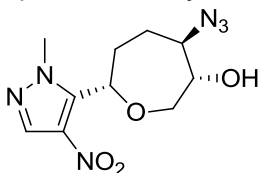
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 65 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24), одержали трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамат у вигляді осаду (350 мг, 73 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.34 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 5.15-4.98 (m, 1H), 4.93 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.39-3.94 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.12-1.93 (m, 4H), 1.85 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.46 (s, 9H).

Проміжна сполука 89 трет-бутил(2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамат



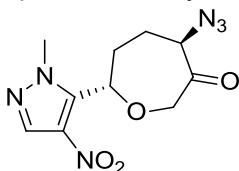
До розчину 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)тетрагідропіран-4-олу (450 мг, 1.98 ммоль, проміжна сполука 39) в безводному ДХМ (24 мл) при 0 °С додали Et₃N (0.33 мл, 2.97 ммоль) з подальшим MsCl (0.44 мл, 4.0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв, потім при кімнатній температурі протягом 18 г. Суміш знову охолодили до 0 °С і погасили водним насиченим NaHCO₃ (10 мл). Органічний шар промили 0.1 М HCl (5 мл), пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням безбарвного масла. Це масло розчинили в ДМФ (10 мл) і додали азид натрію (660 мг, 10 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 110 °С протягом 2 г за захисним екраном. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили водою (20 мл) і екстрагували EtOAc (50 мл). Органічний шар промили водою (3 × 20 мл), розділили, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням безбарвного осаду (220 мг). в розчин цього осаду (220 мг, 0.87 ммоль) в ТГФ (2.5 мл) і воді (0.5 мл) додали трифенілфосфін (344 мг, 1.31 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 65 °С за захисним екраном протягом 4 г. Суміш знову охолодили до кімнатної температури і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в ДХМ (5 мл), обробили ди-трет-бутил-дикарбонатом (287 мг, 1.31 ммоль) і DIPEA (0.44 мл, 2.62 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Суміш сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (30 % EtOAc/ізогексан) дало трет-бутил(2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл) тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамат у вигляді жовтого масла (155 мг, 24 % за чотири стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 5.44 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.19 (dd, J=11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.68-3.60 (m, 1H), 2.29 (d, J=12.6 Hz, 1H), 2.03 (d, J=8.4 Hz, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.61-1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

Проміжна сполука 90 (3S, 4R, 7S)-4-азидо-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-3-ол



До розчину 5-(5,8-діоксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-метил-4-нітро-піразолу (2.7 г, 11.3 ммоль, проміжна сполука 19) у MeOH/воді (60 мл/15 мл) додали хлорид амонію (1.51 г, 28.3 ммоль) і азид натрію (3.67 г, 56.5 ммоль). Суміш нагрівали при 70 °С за захисним екраном протягом 4 г. MeOH видалили при зниженому тиску і водний залишок екстрагували EtOAc (100 мл). Органічний шар промили водними NaHCO₃ (3 × 20 мл), пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) і подальшій хіральної НКРХ хроматографією дали (3S, 4R, 7S)-4-азидо-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-3-ол у вигляді ізомеру, що елюється другим, у вигляді прозорої смоли (1.4 г, 41 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 5.43-5.37 (m, 1H), 4.18 (dd, J=13.9, 2.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.97-3.77 (m, 3H), 2.45 (d, J=3.9 Hz, 1H), 2.32-2.09 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 2H).

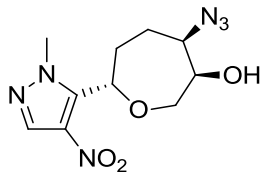
Проміжна сполука 91 (4R, 7S)-4-азидо-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-он



До розчину (3S, 4R, 7S)-4-азидо-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-3-олу (1.4 г, 4.96 ммоль, проміжна сполука 90) в ДХМ (35 мл) додали перідіонан Десса-Мартіна (2.52 г, 5.96 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Водний насичений NaHCO₃ (60 мл) і 20 % розчин тіосульфату натрію (50 мл) додали і реакційну суміш перемішували протягом 30 хв до повного розчинення солей. Органічний шар розділили, висушили над MgSO₄ і розчинниками видалили при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-40 % EtOAc/ізогексан) дало (4R, 7S)-4-азидо-7-(2-

метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-он у вигляді сіро-білого осаду (1.1 г, 82 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 5.38 (dd, $J=10.2, 2.7$ Hz, 1H), 4.62-4.49 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.31-2.17 (m, 3H), 2.15-2.04 (m, 1H).

Проміжна сполука 92 (3R, 4R, 7S)-4-азидо-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-ол

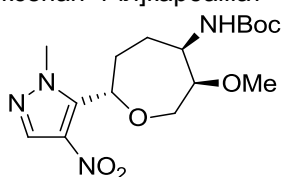


5

Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 57 з використанням як початкової речовини (4R, 7S)-4-азидо-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-ону, одержали (3R, 4R, 7S)-4-азидо-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-ол у вигляді темно-помаранчевого масла (850 мг, 74 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.72-3.58 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.30-2.09 (m, 2H), 2.01-1.81 (m, 2H).

10

Проміжна сполука 93 трет-бутилN-[(3R, 4R, 7S)-3-метокси-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамат

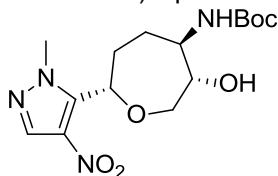


15

Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 58 з використанням як початкової речовини (3R, 4R, 7S)-4-азидо-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-олу, одержали трет-бутил N-[(3R, 4R, 7S)-3-метокси-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамат у вигляді безбарвного масла (357 мг, 32 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 5.60-5.53 (m, 1H), 5.12-5.02 (m, 1H), 4.21-4.08 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.79 (dd, $J=13.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.28-2.07 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

20

Проміжна сполука 94 трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-гідрокси-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамат



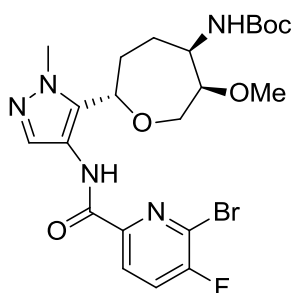
25

До розчину (3S, 4R, 7R)-4-азидо-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-олу (проміжна сполука 90) (1.19 г, 4.22 ммоль) в ТГФ (50 мл) і воді (10 мл) додали трифенілфосфін (1.22 г, 4.64 ммоль) і суміш нагрівали при 70 °C протягом 24 г. Суміш розбавили EtOAc (100 мл) і промили сольовим розчином (2 × 25 мл). Органічний шар розділили, висушили над MgSO_4 і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок пропустили через НКХ, промиваючи MeOH і елюючи 3 % 7 н NH_3 в MeOH/ДХМ з одержанням масла. Це масло розчинили в ДХМ (13.5 мл) і додали DIPEA (1.08 мл, 6.21 ммоль) і ди-трет-бутил-дикарбонат (1.36 г, 6.21 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г, потім сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-60 % EtOAc/ізогексан) дало трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-гідрокси-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамат (забруднений деякою кількістю оксиду трифенілфосфіну) у вигляді прозорої смоли (895 мг, 60 % за дві стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.42-5.36 (m, 1H), 4.83 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.86-3.76 (m, 3H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

30

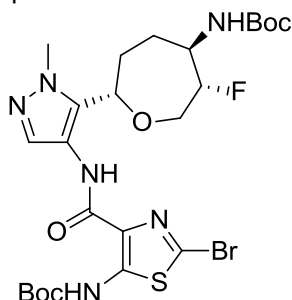
35

Проміжна сполука 95 трет-бутилN-[(3R, 4R, 7S)-7-[4-[(6-бромо-5-фтор-піридин-2-карбоніл)аміно]-2-метил-піразол-3-іл]-3-метокси-оксепан-4-іл]карбамат



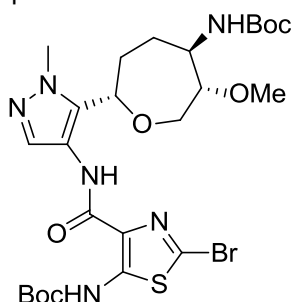
Слідуючи методиці для приклада 65, з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[(3R, 4R, 7S)-3-метокси-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамату (проміжна сполука 93) і замінивши 2-бромо-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-бромо-5-фтор-піридин-2-карбонову кислоту (див. US2010/56576 A1), одержали трет-бутил N-[(3R, 4R, 7S)-7-[4-[(6-бромо-5-фтор-піридин-2-карбоніл)аміно]-2-метил-піразол-3-іл]-3-метокси-оксепан-4-іл]карбамат (забруднений тетраметилсечовиною) у вигляді прозорого масла (169 мг, 30 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.37 (s, 1H), 8.26-8.17 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.96 (dd, J=9.0, 3.6 Hz, 1H), 4.32 (dd, J=13.2, 4.4 Hz, 1H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

Проміжна сполука 96 трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамат



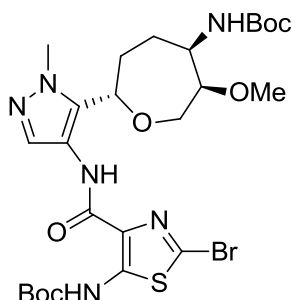
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 65, з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), одержали трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамат.

Проміжна сполука 97 трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамат



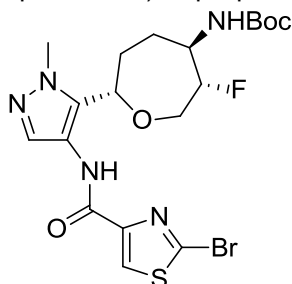
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 65, з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 21), одержали трет-бутил N-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамат.

Проміжна сполука 98 трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамат



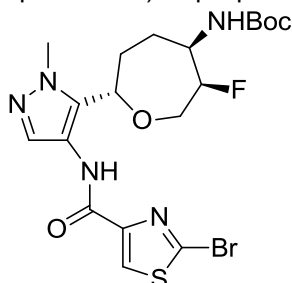
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 65, з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 93), одержали трет-бутил N-[2-бromo-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамат.

Проміжна сполука 99 трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамат



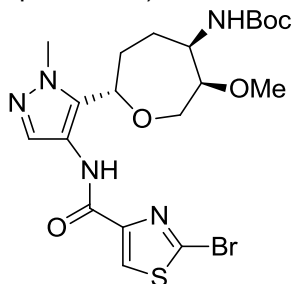
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 65, з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80) і замінивши 2-бromo-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-бромтіазол-4-карбонову кислоту (комерційну), одержали трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамат.

Проміжна сполука 100 трет-бутил((3R, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамат



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 65, з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24) і замінивши 2-бromo-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-бромтіазол-4-карбонову кислоту (комерційну), одержали трет-бутил((3R, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамат.

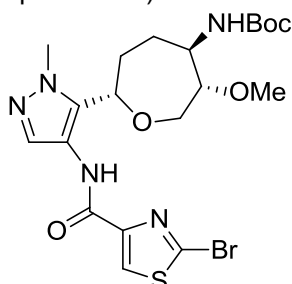
Проміжна сполука 101 трет-бутил((3R, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-метоксиоксепан-4-іл)карбамат



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 65, з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-метокси-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату

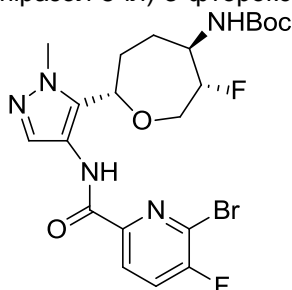
(проміжна сполука 93) і замінивши 2-бromo-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-бромтіазол-4-карбонову кислоту (комерційну), одержали трет-бутил((3R, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-метоксиоксепан-4-іл)карбамат.

Проміжна сполука 102 трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-метоксиоксепан-4-іл)карбамат



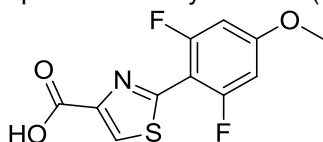
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 65, з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-метокси-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 21) і замінивши 2-бromo-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-бромтіазол-4-карбонову кислоту (комерційну), одержали трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-метоксиоксепан-4-іл)карбамат.

Проміжна сполука 103 трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(6-бromo-5-фторпіколінамід)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамат



Слідуючи методиці для приклада 65, з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[(3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамату (проміжна сполука 80) і замінивши 2-бromo-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-бromo-5-фтор-піридин-2-карбонову кислоту (див. US2010/56576 A1), одержали трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(6-бromo-5-фторпіколінамід)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамат.

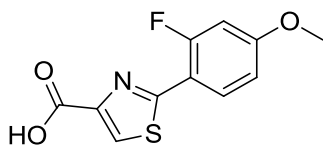
Проміжна сполука 104 2-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)тіазол-4-карбонова кислота



До розчину метил 2-бромтіазол-4-карбоксилату (3.27 ммоль, 741 мг) в тетрагідрофурані (15 мл) і воді (1.5 мл) додали 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонову кислоту (1.8 екв., 5.88 ммоль, 1160 мг) і фторид калію (3.3 екв., 10.8 ммоль, 627 мг). Суміш дегазували азотом, потім додали трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0.2 екв., 0.654 ммоль, 617 мг) і три-трет-бутилфосфін (1.0 М в толуолі; 0.4 екв., 1.31 ммоль, 1.3 мл) і реакційну суміш нагрівали в умовах мікрохвильового випромінювання при 100 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш сконцентрували і залишок очистили на силікагелі з елюцією 0-50 % EtOAc в гептані з одержанням метил 2-(2,6-дифтор-4-метокси-феніл)тіазол-4-карбоксилату (2.40 ммоль, 685 мг, 74 % вихід).

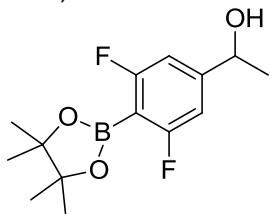
До розчину метил 2-(2,6-дифтор-4-метокси-феніл)тіазол-4-карбоксилату (2.403 ммоль, 685.5 мг) в метанолі (15 мл) і воді (5 мл) додали гідроксид літію (1.9 екв., 4.54 ммоль, 111 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш погасили 1 н HCl (водн.), потім розділили між EtOAc і сольовим розчином. Органічний шар сконцентрували. Залишок висушили пв глибокому вакуумі з одержанням 2-(2,6-дифтор-4-метокси-феніл)тіазол-4-карбонової кислоти (650 мг, кільк.) у вигляді коричневого осаду.

Проміжна сполука 105 2-(2-фтор-4-метоксифеніл)тіазол-4-карбонова кислота



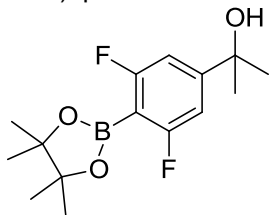
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на 2-фтор-4-метоксифенілборонову кислоту дала сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 106 1-(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)етанол



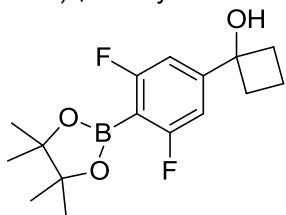
До розчину 1-(3,5-дифторфеніл)етанолу (10.2 ммоль, 1660 мг, комерційний) в тетрагідрофурани (100 мл) при -78 °C додали н-бутиллітій (2.5 моль/л) в гексані (2.4 екв., 24.4 ммоль, 9.8 мл) по краплях. Суміш перемішували при -78 °C протягом 2 годин. 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (2.50 екв., 25.4 ммоль, 5.29 мл) додали, і реакційну суміш перемішували протягом ночі, давши нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш погасили насиченими NaHCO₃ (водн.) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили сольовим розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували, і фільтрат сконцентрували з одержанням необхідного продукту, який використовували без додаткового очищення.

Проміжна сполука 107 2-(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропан-2-ол



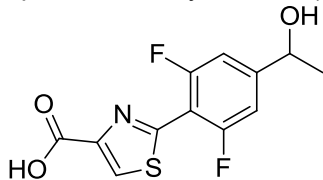
Слідуючи методиці Проміжної сполуки 106, замінивши 1-(3,5-дифторфеніл)етанол на 2-(3,5-дифторфеніл)пропан-2-ол (див. US2012/225062), одержали сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 108 1-(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)циклобутанол



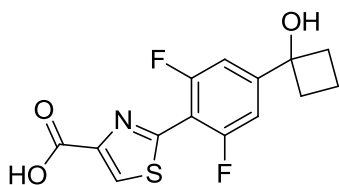
Слідуючи методиці Проміжної сполуки 106, замінивши 1-(3,5-дифторфеніл)етанол на 1-(3,5-дифторфеніл)циклобутанол (див. US2012/225062), одержали сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 109 2-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксиетил)феніл)тіазол-4-карбонова кислота



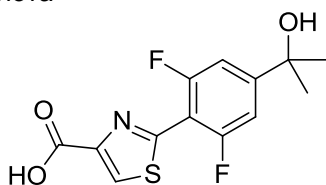
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на 1-(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)етанол (проміжна сполука 106) дала сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 110 2-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксициклобутил)феніл)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на 1-(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)циклобутанол (проміжна сполука 108) дала сполуку, зазначену в заголовку.

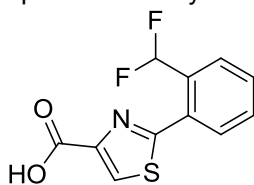
5 Проміжна сполука 111 2-(2,6-дифтор-4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на 2-(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропан-2-ол (проміжна сполука 107) дала сполуку, зазначену в заголовку.

10

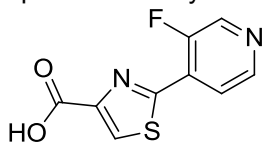
Проміжна сполука 112 2-(2-(дифторметил)феніл)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на (2-(дифторметил)феніл)боронову кислоту дала сполуку, зазначену в заголовку.

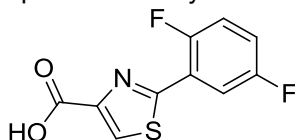
15

Проміжна сполука 113 2-(3-фторпіридин-4-іл)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на (3-фторпіридин-4-іл)боронову кислоту дала сполуку, зазначену в заголовку.

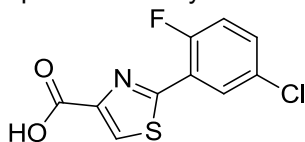
Проміжна сполука 114 2-(2,5-дифторфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



20

Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на (2,5-дифторфеніл)боронову кислоту дала сполуку, зазначену в заголовку.

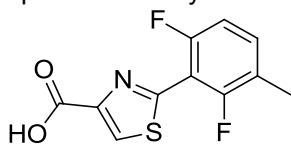
Проміжна сполука 115 2-(5-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



25

Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на (5-хлор-2-фторфеніл)боронову кислоту дала сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 116 2-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)тіазол-4-карбонова кислота

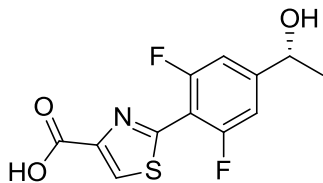


30

Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на (2,6-дифтор-3-метилфеніл)боронову кислоту дала сполуку, зазначену в заголовку.

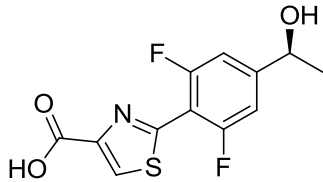
Проміжна сполука 117 (R)-2-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксиетил)феніл)тіазол-4-карбонова

кислота



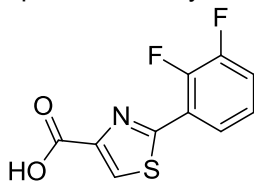
Слідуючи методиці Проміжної сполуки 109, замінивши 1-(3,5-дифторфеніл)етанол на стадії 1 (проміжна сполука 106) на (R)-1-(3,5-дифторфеніл)етанол (комерційний).

5 Проміжна сполука 118 (S)-2-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксиетил)феніл)тіазол-4-карбонова кислота



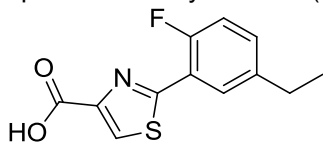
Слідуючи методиці Проміжної сполуки 109, замінивши 1-(3,5-дифторфеніл)етанол на стадії 1 (проміжна сполука 106) на (S)-1-(3,5-дифторфеніл)етанол (комерційний постачальник).

Проміжна сполука 119 2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



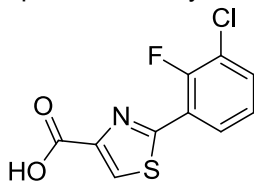
10 Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на (2,3-дифторфеніл)боронову кислоту дала сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 120 2-(5-етил-2-фторфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



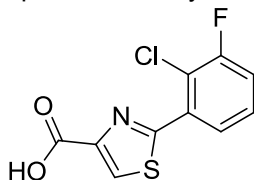
15 Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на (5-етил-2-фторфеніл)боронову кислоту дала сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 121 2-(3-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



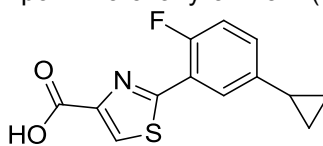
20 Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на (3-хлор-2-фторфеніл)боронову кислоту дала сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 122 2-(2-хлор-3-фторфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



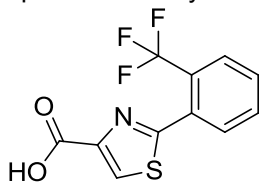
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на (2-хлор-3-фторфеніл)боронову кислоту дала сполуку, зазначену в заголовку.

25 Проміжна сполука 123 2-(5-циклопропіл-2-фторфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на (5-циклопропіл-2-фторфеніл)боронову кислоту дала сполуку, зазначену в заголовку.

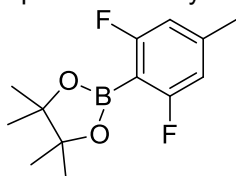
Проміжна сполука 124 2-(2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, замена 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на (2-(трифторметил)феніл)боронову кислоту дала сполуку, зазначену в заголовку.

5

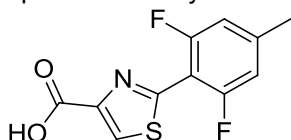
Проміжна сполука 125 2-(2,6-дифтор-4-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан



Слідуючи методиці Проміжної сполуки 106, замінивши 1-(3,5-дифторфеніл)етанол на 1,3-дифтор-5-метилбензол, та зменшивши кількість еквівалентів бутиллітію до 1.05 одержали сполуку, зазначену в заголовку.

10

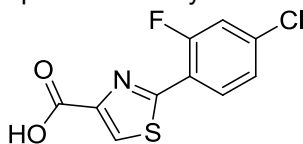
Проміжна сполука 126 2-(2,6-дифтор-4-метилфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на 2-(2,6-дифтор-4-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (проміжна сполука 125) дала сполуку, зазначену в заголовку.

15

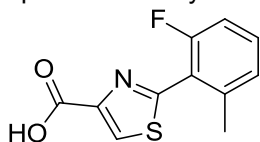
Проміжна сполука 127 2-(4-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на (4-хлор-2-фторфеніл)боронову кислоту дала сполуку, зазначену в заголовку.

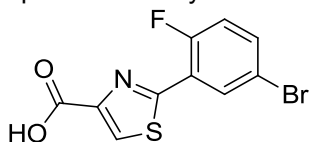
20

Проміжна сполука 128 2-(2-фтор-6-метилфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на (2-фтор-6-метилфеніл)боронову кислоту дала сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 129 2-(5-бромо-2-фторфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



25

5-бромо-2-фтор-бензонітрил (12.4 ммоль, 2470 мг) в піридині (6.5 мл) обробили сульфідом амонію (40 мас. % у воді, 1.1 екв., 13.6 ммоль, 2.32 мл) і триетиламіном (1.1 екв., 13.6 ммоль, 1.90 мл). Реакційну суміш нагрівали при 50 °C протягом 3 годин, потім охолодили до кімнатної температури. Реакційну суміш розділили між EtOAc і водою. Органічний шар промили водою (3x), і сольовим розчином (3x), висушили над MgSO₄, потім сконцентрували. Залишок очистили на силікагелі з елюцією 0-50 % EtOAc в гептані з одержанням 5-бромо-2-фтор-бензолкарботіоаміду (2.84 г, 94 % вихід).

30

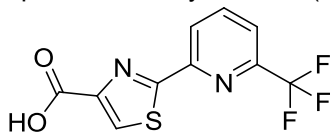
Суміш 5-бромо-2-фтор-бензолкарботіоаміду (11.8 ммоль, 2840 мг) і етилбромпірувату (1.05 екв., 12.4 ммоль, 1.56 мл) в етанолі (30 мл) нагрівали при 80 °C протягом ночі. Суміш сконцентрували і залишок очистили на силікагелі з елюцією 0-20 % EtOAc в гептані з одержанням етил 2-(5-бромо-2-фтор-феніл)тіазол-4-карбоксилату (2960 мг, 76.14 % вихід) у

35

вигляді прозорого масла.

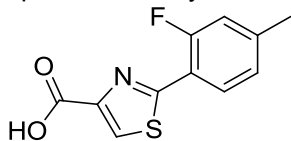
До розчину етил 2-(5-бромо-2-фтор-феніл)тіазол-4-карбоксилату (8.97 ммоль, 2960 мг) в метанолі (40 мл) і воді (10 мл) додали гідроксид літію (1.6 екв., 14.2 ммоль, 347 мг). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, сконцентрували, суспендували у воді, і потім погасили 2 н НСІ (водн.). Осад зібрали, промили водою, і висушили в глибокому вакуумі з одержанням 2-(5-бромо-2-фтор-феніл)тіазол-4-карбонової кислоти (2410 мг, 89 % Вихід) у вигляді білого осаду.

Проміжна сполука 130 2-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)тіазол-4-карбонова кислота



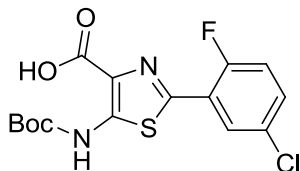
Слідуючи методиці Проміжної сполуки 129, заміна 5-бромо-2-фтор-бензонітрилу на 6-(трифторметил)піколіонітрил дала сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 131 2-(2-фтор-4-метилфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



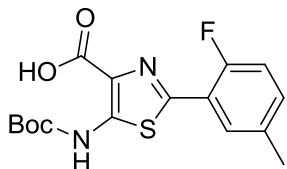
Слідуючи методиці Проміжної сполуки 129, заміна 5-бромо-2-фтор-бензонітрилу на 2-фтор-4-метилбензонітрил дала сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 132 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(5-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



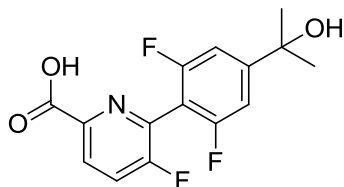
Слідуючи методикам з Прикладів 01-9, 5-хлор-2-фторбензоїлхлорид конвертували в сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 133 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2-фтор-5-метилфеніл)тіазол-4-карбонова кислота



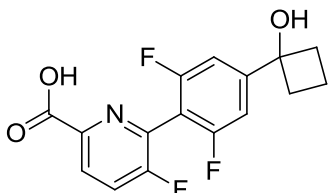
Слідуючи методикам з Прикладів 1-9, 2-фтор-5-метилбензоїлхлорид конвертували в сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 134 6-(2,6-дифтор-4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-5-фторпіколінова кислота



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на 2-(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропан-2-ол (проміжна сполука 107) та заміна метил 2-бромтіазол-4-карбоксилату на метил 6-бромо-5-фторпіколінат (див. US2012/225062) дала сполуку, зазначену в заголовку.

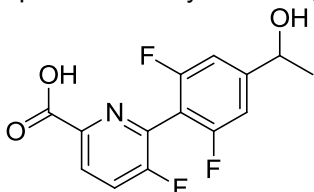
Проміжна сполука 135 6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксициклобутил)феніл)-5-фторпіколінова кислота



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на 1-(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл)циклобутанол (проміжна сполука 108) і заміна метил 2-бромтіазол-4-карбоксилату на метил 6-бромо-5-фторпіколінат (див. US2012/225062) дала сполуку, зазначену в заголовку.

5

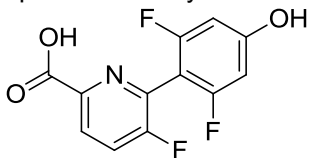
Проміжна сполука 136 6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксиетил)феніл)-5-фторпіколінова кислота



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на 1-(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл)етанол (проміжна сполука 106) і заміна метил 2-бромтіазол-4-карбоксилату на метил 6-бромо-5-фторпіколінат (див. US2012/225062) дала сполуку, зазначену в заголовку.

10

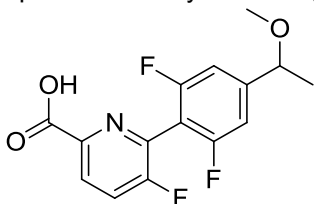
Проміжна сполука 137 6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)-5-фторпіколінова кислота



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на (2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)боронову кислоту і заміна метил 2-бромтіазол-4-карбоксилату на метил 6-бромо-5-фторпіколінат (див. US2012/225062) дала сполуку, зазначену в заголовку.

15

Проміжна сполука 138 6-(2,6-дифтор-4-(1-метоксиетил)феніл)-5-фторпіколінова кислота



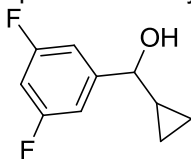
До розчину метил 6-[2,6-дифтор-4-(1-гідроксиетил)феніл]-5-фтор-піридин-2-карбоксилату (1.21 ммоль, 376 мг; передостання проміжна сполука для синтезу Проміжної сполуки 136) у N, N-диметилформаміді (50 мл) при 0 °C додали гідрид натрію (60 мас. % у мінеральному маслі, 1.5 екв., 1.81 ммоль, 72.5 мг). Суміш перемішували протягом 2 хвилин, потім додали йодометан (3.0 екв., 3.62 ммоль, 0.226 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш погасили водою і екстрагували EtOAc. Органічний шар промили сольовим розчином, висушили (Na₂SO₄) і сконцентрували. Залишок очистили на силікагелі з елюцією 0-50 % EtOAc в гептані з одержанням метил 6-(2,6-дифтор-4-(1-метоксиетил)феніл)-5-фторпіколінату (392 мг, 63 %). Цей ефір розбавили MeOH (15 мл) і водою (5 мл) і додали гідроксид літію (60 мг). Суміш перемішували протягом ночі при КТ. Реакцію погасили за допомогою додавання 1 н HCl (водн), потім суміш розбавили EtOAc і промили сольовим розчином. Органічні екстракти висушили (Na₂SO₄) і сконцентрували під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (кільк.), яку використовували без очищення.

20

25

30

Проміжна сполука 139 циклопропіл(3,5-дифторфеніл)метанол

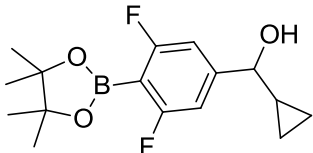


Розчин 3,5-дифторбензальдегіду (1.0 г, 7.0 ммоль) розчинили в тетрагідрофурани (10 мл)

35

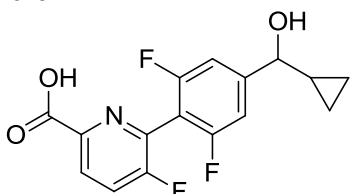
охолодили у ванні з льодом. Повільно додали циклопропілмагнію бромід (0.5 М в ТГФ, 1.2 екв., 8.4 ммоль) і суміш перемішували при 0 °С протягом 60 хв. Реакцію погасили за допомогою насиченого хлориду амонію і екстрагували двічі EtOAc. Об'єднані органічні екстракти висушили над Na₂SO₄, відфільтрували і сконцентрували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, з чистотою, достатньою для подальшого використання.

Проміжна сполука 140 циклопропіл(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метанол



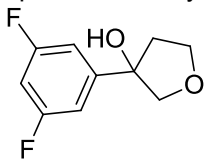
Слідуючи методиці Проміжної сполуки 106, замінивши 1-(3,5-дифторфеніл)етанол на циклопропіл(3,5-дифторфеніл)метанол (проміжна сполука 139) одержали сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 141 6-(4-(циклопропіл(гідрокси)метил)-2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінова кислота



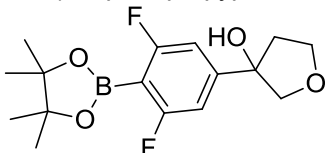
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на циклопропіл(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метанол (проміжна сполука 141) і заміна метил 2-бромтіазол-4-карбоксилату на метил 6-бромо-5-фторпіколінат (див. US2012/225062) дали сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 142 3-(3,5-дифторфеніл)тетрагідрофуран-3-ол



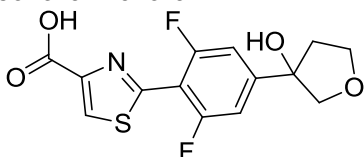
До розчину 1-бромо-3,5-дифтор-бензолу (4.00 г, 20.7 ммоль) в тетрагідрофурані (70 мл) в атмосфері азоту додали магній (6.0 екв., 124 ммоль) і розчин нагрівали при 85 °С протягом трьох годин. Розчин охолодили до КТ і додали через шприц 3-оксотетрагідрофуран (1 екв., 20.726 ммоль) в ТГФ (20 мл). Суміш перемішували при КТ протягом трьох днів. Реакцію погасили насиченими NaHCO₃, екстрагували EtOAc і промили сольовим розчином. Очищення за допомогою CombiFlash (0-100 % EtOAc в гептані) дало сполуку, зазначену в заголовку (405 мг, 9.7 %).

Проміжна сполука 143 3-(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)тетрагідрофуран-3-ол



Слідуючи методиці Проміжної сполуки 106, замінивши 1-(3,5-дифторфеніл)етанол на 3-(3,5-дифторфеніл)тетрагідрофуран-3-ол метанол (проміжна сполука 142), одержали сполуку, зазначену в заголовку.

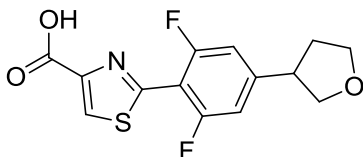
Проміжна сполука 144 2-(2,6-дифтор-4-(3-гідрокситетрагідрофуран-3-іл)феніл)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на 3-(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-

іл)феніл)тетрагідрофуран-3-ол (проміжна сполука 143) дала сполуку, зазначену в заголовку.

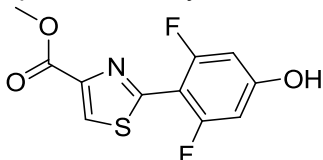
Проміжна сполука 145 2-(2,6-дифтор-4-(тетрагідрофуран-3-іл)феніл)тіазол-4-карбонова кислота



5 До розчину метил 2-[2,6-дифтор-4-(3-гідрокситетрагідрофуран-3-іл)феніл]тіазол-4-карбоксилату (250 мг, 0.732 ммоль, попередника Проміжної сполуки 144) в дихлорметані (1 мл) додали трифтороцтову кислоту (1 мл). Суміш нагрівали при 120 °С у мікрохвильовій печі протягом 2 г. Після концентрації під вакуумом, очищення за допомогою CombiFlash (0-100 % EtOAc в гептані) дало метил 2-(4-(2,5-дигідрофуран-3-іл)-2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксилат (57 мг, 24 % вихід) у вигляді суміші олефінових ізомерів.

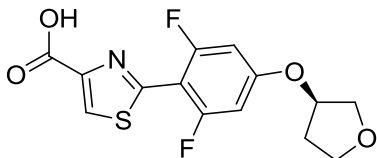
10 Цю суміш розбавили 30 мл MeOH і пропустили через гідрогенізатор H-cube (1 мл/хв, 60 бар, 70 °С) з одержанням, після концентрації, метил 2-(2,6-дифтор-4-(тетрагідрофуран-3-іл)феніл)тіазол-4-карбоксилату (44 мг). Це ефір розбавили ТГФ THF (3 мл) і водою (1.5 мл) і додали LiOH (6.5 мг, 2.0 екв.). Після перемішування протягом 2.5 годин при КТ, суміш нейтралізували 1 н HCl (водн.), розбавили EtOAc і промили сольовим розчином. Органічні екстракти висушили (Na₂SO₄) і сконцентрували під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (42 мг, кільк.).

Проміжна сполука 146 метил 2-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)тіазол-4-карбоксилат



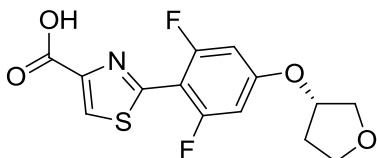
20 До суспензії метил 2-бромтіазол-4-карбоксилату (500 мг, 2.16 ммоль), 2,6-дифтор-4-гідроксифенілборонової кислоти (2 екв., 767 мг) і фториду калію (3.3 екв., 414 мг) в тетрагідрофурані (10 мл) і воді (1 мл) додали біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0) (0.1 екв., 110 мг) і суміш нагрівали до 120 °С протягом 15 хв в мікрохвильовій печі. Після концентрації під вакуумом, реакційну суміш очистили за допомогою CombiFlash (0-100 % EtOAc в гептані) з одержанням 241 мг сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді суміші ~1:1 з метил 2-бромтіазол-4-карбоксилатом, який відразу використовували без додаткового очищення.

Проміжна сполука 147 (R)-2-(2,6-дифтор-4-((тетрагідрофуран-3-іл)окси)феніл)тіазол-4-карбонова кислота



30 До розчину метил 2-(2,6-дифтор-4-гідрокси-феніл)тіазол-4-карбоксилату (207 мг, 0.763 ммоль) і (R)-3-гідрокситетрагідрофурану (3 екв., 206 мг) в тетрагідрофурані (5 мл) додали трифенілфосфін (3 екв., 600 мг) і діізопропіл азодикарбоксилат (3 екв., 0.45 мл). Суміш перемішували при КТ протягом 2 днів. Суміш сконцентрували і розділили між EtOAc і водою. Органічний шар промили насиченими NaHCO₃, сольовим розчином, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували. Цей залишок розбавили ТГФ (3 мл) і водою (1 мл) і додали LiOH (36 мг). Після перемішування при КТ протягом 2.5 годин, реакцію нейтралізували 1 н HCl (водн.), розбавили EtOAc і промили сольовим розчином. Органічні екстракти висушили (Na₂SO₄) і сконцентрували під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, забрудненого трифенілфосфіну оксидом та іншими побічними продуктами, яку використовували без додаткового очищення.

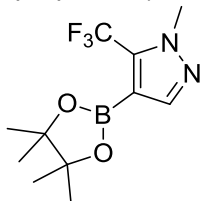
40 Проміжна сполука 148 (S)-2-(2,6-дифтор-4-((тетрагідрофуран-3-іл)окси)феніл)тіазол-4-карбонова кислота



Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 147, замінивши (R)-3-гідрокситетрагідрофуран на

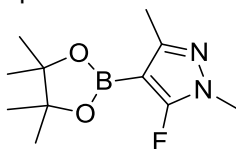
(S)-3-гідрокситетрагідрофуран одержали сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 149 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол



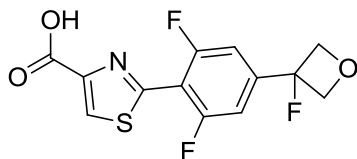
У реакційній пробірці для мікрохвильової печі 4-бромо-1-метил-5-(трифторметил)піразол (520 мг, 2.27 ммоль, комерційний), біс(пінаcolato)дибор (1.3 екв., 749 мг), біс(трифенілфосфін)паладій(II) дихлорид (0.05 екв., 79 мг) і ацетат калію (2 екв., 4445 мг) розчинили в толуолі (15 мл). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі до 150 °С протягом 10 хв. Після охолодження до КТ, суміш відфільтрували через целіт (промивши EtOAc). Фільтрат сконцентрували з

одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, достатньо чистоти для подальшого використання.
Проміжна сполука 150 5-фтор-1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол



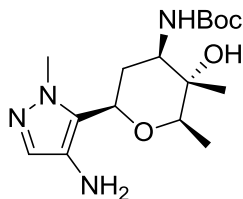
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 149, заміна 4-бромо-1-метил-5-(трифторметил)піразолу на 4-бромо-5-фтор-1,3-диметил-1H-піразол (комерційний) дала сполуку, зазначену в заголовку.

Проміжна сполука 151 2-(2,6-дифтор-4-(3-фтороксетан-3-іл)феніл)тіазол-4-карбонова кислота



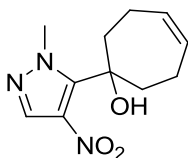
Слідуючи методиці для Проміжної сполуки 104, заміна 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти на 3-(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)оксетан-3-ол (див. US2012/225062) дала сполуку, зазначену в заголовку, після додавання наступній стадії фторування перед гідролізом ефіру: Розчин метил 2-(2,6-дифтор-4-(3-гідроксиоксетан-3-іл)феніл)тіазол-4-карбоксилату (50 мг) в дихлорметані (5 мл) охолодили до -78 °С, потім додали деоксо-Фтор (1.5 екв., 50 мас. % розчин в толуолі). Суміші дали повільно нагрітисся до КТ протягом 30 хвилин. Реакцію потім погасили за допомогою додавання насиченого NaHCO₃ (водн.), потім суміш розбавили EtOAc і промили сольовим розчином. Органічні екстракти висушили (Na₂SO₄) і сконцентрували під вакуумом. Очищення за допомогою CombiFlash (0-100 % EtOAc в гептані) дало метил 2-(2,6-дифтор-4-(3-фтороксетан-3-іл)феніл)тіазол-4-карбоксилат.

Проміжна сполука 152 трет-бутил((2R*,3S*,4R*,6R*)-6-(4-аміно-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-гідрокси-2,3-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамат (рацемічний)



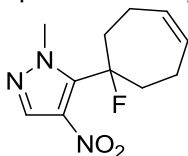
Одержали способом, аналогічним трет-бутил((2R*,3S*,4R*,6R*)-6-(3-амінопіридин-4-іл)-3-гідрокси-2,3-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамату (WO2012/004217), замінивши 3-нітроізонікотинальдегід на 1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-карбальдегід (проміжна сполука 3).

Проміжна сполука 153 (Z)-1-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)циклогепт-4-енол



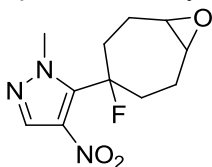
До розчину 1-метил-4-нітро-1H-піразолу (1.5 г, 11.8 ммоль) і (Z)-циклогепт-4-енону (1.4 г, 13.0 ммоль) у безводному ТГФ (30 мл) в атмосфері азоту, охолоджену до -78 °С, додали по краплях розчин гексаметилдисилазиду літію (1.0 М в ТГФ, 30 мл, 29.5 ммоль). Реакційній суміші дали нагрітися до -40 °С і перемішували протягом 90 хв. Насичений водний розчин хлориду амонію (30 мл) додали (спочатку по краплях) і суміші дали нагрітися до кімнатної температури і екстрагували EtOAc (150 мл). Органічний шар промили водою (30 мл), промили сольовим розчином (20 мл), розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (20-25 % EtOAc) дало (Z)-1-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)циклогепт-4-енол у вигляді каштанового масла (1.37 г, 49 %).

Проміжна сполука 154 (Z)-5-(1-Фторциклогепт-4-еніл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол



До розчину (Z)-1-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)циклогепт-4-енолу (1.35 г, 5.70 ммоль) в безводному ДХМ (60 мл) додали по краплях розчин деоксо-Фтор® (50 % в ТГФ, 6.2 мл, 17.1 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хв. Розчин охолодили до 0 °С і водний насичений розчин NaHCO₃ (70 мл) додали, спочатку по краплях, і екстрагували за допомогою ДХМ (100 мл). Органічний шар розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (15-20 % EtOAc/гексан) дало (Z)-5-(1-фторциклогепт-4-еніл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол у вигляді сіро-білого осаду (615 мг, 45 %).

Проміжна сполука 155 5-(4-фтор-8-оксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол



До розчину (Z)-5-(1-фторциклогепт-4-еніл)-1-метил-4-нітро-1H-піразолу (900 мг, 3.77 ммоль) у ДХМ (30 мл) при 0 °С додали по порціях мета-хлорпербензойну кислоту (1.0 г, 4.14 ммоль). Реакційній суміші дали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 90 хв перед тим, як її погасили насиченим розчином гідрокарбонату натрію (30 мл). Суміш екстрагували за допомогою ДХМ (100 мл), промили водним 2 М NaOH (2 × 50 мл) і сольовим розчином (30 мл). Органічний шар розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням 5-(4-фтор-8-оксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразолу у вигляді безбарвного осаду (982 мг, кільк.) у вигляді суміші 2:5 діастереомерів.

СПОЛУКИ ФОРМУЛИ I Таблиці 1a і 1b

Приклад 101 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід 101

Суміш трет-бутил(4-((5-хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)карбамоїл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-5-іл)карбамату (234 мг, 0.5 ммоль), дигідрату фториду калію (155 мг, 1.65 ммоль) і 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколінового ефіру (210 мг, 1.0 ммоль) в ТГФ (5 мл) дегазували за допомогою барботування через неї азоту протягом 15 хв. Три(добензиліденацетон)дипаладій/три-трет-бутилфосфонію тетрафторборату суміш (молярне співвідношення: 1/1.2, 60 мг, 0.05 ммоль) додали і суміш дегазували протягом додаткових 10 хв перед тим, як її нагрівали в мікрохвильовій печі при 110 °С протягом 8 г. Воду (10 мл) додали і суміш екстрагували EtOAc (3 × 5 мл). Об'єднані органічні шари пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (ізогексан, потім 0-5 % MeOH/EtOAc). Одержану проміжну сполуку розчинили в MeOH (5 мл) і обробили розчином HCl в діоксані (4 М, 5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г і розчинник видалили при зниженому тиску. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ дало 101 у вигляді коричневого осаду (37 мг, 17 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.38-7.26

(m, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 6.03-6.00 (m, 1H), 4.41 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.96 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.45-2.41 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 418 (M+1).

Приклад 102 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-(3,4-дигідро-2H-піран-6-іл)-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід 102

Слідуючи методиці для прикладу 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил(4-((5-хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)карбамоїл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-5-іл)карбамату і 3,4-дигідро-2H-піран-6-боронової кислоти пінаколінового ефіру, одержали 102 у вигляді білого осаду (25 мг, 8 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 5.11 (t, J=3.9 Hz, 1H), 4.25 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 418 (M+1).

Приклад 103 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-(2-метокситетрагідропіран-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід 103

Суміш трет-бутил(4-((5-хлор-1-метил-1H-піразол-4-іл)карбамоїл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-5-іл)карбамату (234 мг, 0.5 ммоль), дигідрату фториду калію (155 мг, 1.65 ммоль) і 3,4-дигідро-2H-піран-6-боронової кислоти пінаколінового ефіру (210 мг, 1.0 ммоль) в ТГФ (5 мл) дегазували за допомогою барботування через неї азоту протягом 15 хв. Трис(дибензиліденацетон)дипаладій/три-трет-бутилфосфонію тетрафторборату суміш (молярне співвідношення: 1/1.2, 60 мг, 0.05 ммоль) потім додали і суміш дегазували протягом додаткових 10 хв перед тим, як її нагрівали в мікрохвильовій печі при 85 °C протягом 6 г. Воду (10 мл) додали і суміш екстрагували EtOAc (3 × 5 мл). Об'єднані органічні шари пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало білий осад (269 мг, 0.52 ммоль). Його розчинили в ДХМ (20 мл) і EtOH (10 мл) і пропустили через H-cube® (повний H₂, 100 °C, швидкість потоку: 1 мл/хв, 30 мм 10 % нікель Ранея картридж). Видалення розчинника при зниженому тиску дало трет-бутил-2-(2,6-дифторфеніл)-4-(5-(2-етокситетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)карбамоїлтіазол-5-ілкарбамат у вигляді білого осаду (250 мг, 92 %). Цей осад розчинили в MeOH (5 мл) і розчині HCl в діоксані (4 M, 5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-5 % MeOH/ДХМ) і препаративної ВЕРХ дало 103 у вигляді білого осаду (31 мг, 10 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.08 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.19 (s, 2H), 4.03 (dd, J=11.1, 4.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.92-3.78 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.92-1.64 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 450 (M+1).

Приклад 104 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(1-метил-5-тетрагідропіран-2-іл-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 104

10 % Паладій на вугіллі (43 мг, 0.4 ммоль) додали в розчин 5-(3,4-дигідро-2H-піран-6-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразолу (209 мг, 1.0 ммоль) і форміату амонію (465 мг, 8.0 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфері азоту і суміш нагрівали при 80 °C протягом 2 г. Суміш відфільтрували через целіт® для видалення каталізатора і розчин, що вийшов, пропустили через H-cube (70 бар H₂, 70 °C, швидкість потоку: 1 мл/хв, 10 % Pt/C картридж). Розчинник видалили при зниженому тиску з одержанням червоної смоли (170 мг). Її розчинили в ДХМ (5 мл) і DIPEA (0.13 мл, 0.74 ммоль) і додали в розчин RuBOP (335 мг, 0.64 ммоль) і 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонової кислоти (180 мг, 0.506 ммоль) в ДХМ (5 мл), який перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г перед розбавленням за допомогою ДХМ (5 мл) і промивки водою (3 × 5 мл). Органічний шар розділили, пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало жовту смолу (40 мг). Цю смолу розчинили в розчині HCl в діоксані (4 M, 5 мл) і MeOH (5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Розчинники видалили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням 104 у вигляді білого осаду (15 мг, 7 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.61 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.29 (dd, J=11.4, 4.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (ddd, J=12.2, 11.4, 2.1 Hz, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 3H), 1.71-1.58 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 420 (M+1).

Приклад 105 5-аміно-2-(3-фтор-2-піридил)-N-[5-(2-метокситетрагідропіран-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід 105

Розчин 5-(3,4-дигідро-2H-піран-6-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразолу (209 мг, 1.0 ммоль) у MeOH (20 мл) пропустили через H-cube (повний режим H₂, 70 °C, швидкість потоку: 1 мл/хв, 30 мм 10 % Pd/C картридж). Оскільки взаємодії не відбувалося, в розчин додали 10 % паладій на вугіллі (43 мг, 0.4 ммоль) і форміат амонію (465 мг, 8.0 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °C у атмосфері азоту протягом 2 г. Суміш відфільтрували через целіт® для видалення каталізатора і

розчин, що вийшов, пропустили через H-cube (70 бар H₂, 70 °C, швидкість потоку: 1 мл/хв, 10 % Pt/C картридж). Розчинник видалили при зниженому тиску з одержанням червоної смоли (170 мг). Цю смолу (170 мг, 0.48 ммоль) розчинили в ДХМ (5 мл) і DIPEA (0.13 мл, 0.77 ммоль) і додали в розчин RuBOP (350 мг, 0.67 ммоль) і 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(3-фтор-2-піридил)тіазол-4-карбонову кислоту (179 мг, 0.53 ммоль) в ДХМ (5 мл), який перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 г, розбавили за допомогою ДХМ (5 мл) і промили водою (3 × 5 мл). Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало жовту смолу. Цю смолу розчинили в розчині HCl в діоксані (4 М, 5 мл) і MeOH (5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 60 г. Розчинники видалили при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc/ізогексан) дало 105 у вигляді блідо-жовтого осаду (27 мг, 12 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.01 (s, 1H), 8.39-8.34 (m, 2H), 7.50 (t, J=9.5 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.15 (dd, J=11.1, 4.3 Hz, 1H), 3.95-3.84 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.11 (d, J=12.9 Hz, 1H), 2.04-1.66 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 433 (M+1).

Приклад 106 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-5-((1S, 4S, 5S)-4-гідрокси-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 106

До розчину 5-(4-фтор-8-оксабіцикло[5.1.0]октан-4-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразолу (100 мг, 0.39 ммоль) у ТГФ (25 мл) і воді (5 мл) додали 10 % паладій на вугіллі (10 мг). Суміш нагрівали при 40 °C у атмосфері H₂ (400 фунт/кв. дюйм) протягом 3 г. Суміш відфільтрували через целіт®, промили MeOH (30 мл) і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням 5-(4-аміно-1-метил-1H-піразол-5-іл)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-2-олу у вигляді помаранчевого осаду (105 мг, кільк.). Цей осад (105 мг, 0.44 ммоль) розчинили в ДХМ (20 мл) і додали DIPEA (1 мл, 5.74 ммоль), з подальшою 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)-тіазол-4-карбоною кислотою (161 мг, 0.45 ммоль) і RuBOP (535 мг, 1.03 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г перед тим, як її погасили водою (20 мл), екстрагували за допомогою ДХМ (100 мл), висушили над MgSO₄ і розчинником видалили при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (80-100 % EtOAc/ізогексан) дало трет-бутил-2-(2,6-дифторфеніл)-4-(5-(4-гідрокси-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)карбамоїл)тіазол-5-іл)карбамат у вигляді безбарвного масла (635 мг, 54 %). У розчин цього масла (160 мг, 0.28 ммоль) в MeOH (5 мл) додали HCl в діоксані (4 М, 3.6 мл, 14.4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. Розчинники видалили при зниженому тиску перед тим, як її очистили за допомогою препаративної ВЕРХ, потім розчинили в суміші CHCl₃/MeOH (10 мл) і пропустили через НКХ картридж, елюючи 3 н NH₃ в MeOH. Розчинники видалили при зниженому тиску з одержанням 106 у вигляді блідо-рожевого осаду (31 мг, 24 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.08 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.12 (s, 2H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.22-1.89 (m, 6H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 462 (M+1).

Приклад 107 5-аміно-N-5-((1S, 4S, 5S)-4-аміно-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 107

До розчину трет-бутил-N-(2-(2,6-дифторфеніл)-4-((1-метил-5-(2-(2,2,2-трифторацетил)аміно)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-іл)піразол-4-іл)карбамоїл)тіазол-5-іл)карбамату (58 мг, 0.08 ммоль) в MeOH (2 мл) додали розчин HCl в діоксані (4 М, 1.1 мл, 4.42 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням бежевого осаду. Цей осад розчинили в MeOH (5 мл) і воді (5 мл) і додали карбонат калію (61 мг, 0.44 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 3 г, охолодили до кімнатної температури і MeOH видалили при зниженому тиску. Водний шар екстрагували 5 % MeOH в ДХМ (2 × 25 мл), Об'єднані органічні шари висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ дало форміатну сіль 107 у вигляді білого осаду (11 мг, 27 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD) δ 8.53 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.18 (t, J=8.9 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.29-2.04 (m, 5H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 461 (M+1).

Приклад 108 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-5-((2R, 7R)-5-гідрокси-7-метилоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 108

Розчин 2-метил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-олу (79 мг, 0.30 ммоль) в MeOH (20 мл) пропустили через H-cube® (повний H₂, 70 °C, швидкість потоку: 1 мл/хв, 30 мм 20 % Pd(OH)₂/C картридж). Розчинник видалили при зниженому тиску і неочищений залишок перерозчинили в MeOH (1 мл). Додали 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (94 мг, 0.37 ммоль) і DIPEA (0.24 мл, 1.40 ммоль). Розчин пропілфосфонового ангітриду (0.19

мл, 50 % мас. у EtOAc, 0.39 ммоль) додали по краплях і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш сконцентрували при зниженому тиску і залишок розчинили в EtOAc (10 мл). Органічний шар промили 1 М водним NaOH (3 × 10 мл), 1 М водним HCl (2 × 10 мл) і сольовим розчином (10 мл), розділили, висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-5 % 7 М NH₃ в MeOH/ДХМ) дало 108 у вигляді білого осаду (4 мг, 3 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (d, J=11.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.03 (dd, J=8.0, 6.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.11-1.74 (m, 5H), 1.28 (d, J=3.3 Hz, 1H), 1.21 (dd, J=9.2, 6.3 Hz, 3H). Алкіл OH не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 464 (M+1).

Приклад 109 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-(2-гідрокси-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-іл)-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід 109

Хіральне розділення 106 за допомогою НКРХ дало 109. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 3H), 7.28 (t, J=8.9 Hz, 2H), 4.92 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 – 3.69 (m, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.05 – 1.74 (m, 4H), 1.71 – 1.43 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 462 (M+1).

Приклад 110 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-(2-гідрокси-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-іл)-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід 110

Хіральне розділення 106 за допомогою НКРХ дало 110. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59 – 7.41 (m, 3H), 7.28 (t, J=8.9 Hz, 2H), 4.92 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.42 – 4.29 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 2.49 – 2.37 (m, 1H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 2.04 – 1.75 (m, 4H), 1.71 – 1.43 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 462 (M+1)

Приклад 111 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(5-((5R, 6S)-5,6-дигідроксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 111

Розчин 7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3,4-діол (проміжна сполука 10) (165 мг, 0.64 ммоль) в MeOH (13 мл) пропустили через H-cube (повний режим H₂, 80 °C, швидкість потоку: 1 мл/хв, 30 мм 10 % Pd/C картридж). Розчинник видалили при зниженому тиску. У розчин аміну, що вийшов, в ДХМ (10 мл) додали DIPEA (0.33 мл, 1.92 ммоль), RuBOP (499 мг, 0.96 ммоль) і 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)-тіазол-4-карбонову кислоту (249 мг, 0.70 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г, розбавили за допомогою ДХМ (5 мл) і промили водою (3 × 5 мл). Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10 % MeOH/EtOAc) дало рожевий осад. Цей осад (65 мг, 0.11 ммоль) розчинили в розчині HCl в діоксані (4 М, 8.6 мл) і MeOH (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. Розчинники видалили при зниженому тиску. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ дало 111 у вигляді сіро-білого осаду (28 мг, 9 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.25 (br s, 2H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.23 (dd, J=13.7, 4.0 Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.56 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 3H), 1.76-1.70 (m, 1H). OH протони не спостерігалися. PXMC (ES+) m/z 466 (M+1).

Приклад 112 5-аміно-N-(5-((2R, 7R)-5-аміно-7-етилксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 112

Розчин N-(2-етил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)-2-метил-пропан-2-сульфінамід (118 мг, 0.31 ммоль) у MeOH (20 мл) пропустили через H-cube® (повний H₂, 60 °C, швидкість потоку: 1 мл/хв, 30 мм 20 % Pd(OH)₂/C картридж). Розчинник видалили при зниженому тиску і неочищений залишок перерозчинили в MeOH (1 мл). Додали 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (119 мг, 0.33 ммоль) з подальшим DIPEA (0.16 мл, 0.95 ммоль) і реакційною сумішшю нагрівали при 50 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури, розчин пропілфосфонового ангідриду (0.17 мл, 50 % мас. у EtOAc, 0.34 ммоль) додали по краплях і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Суміш сконцентрували при зниженому тиску і залишок розчинили в EtOAc (10 мл), промили 1 М водним NaOH (3 × 10 мл), 1 М водним HCl (2 × 10 мл) і сольовим розчином (10 мл). Органічний шар розділили, висушили над Na₂SO₄, сконцентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10 % 7 М амоній в MeOH/дхм) з одержанням масла у вигляді суміші ізомерів. Це масло розчинили в MeOH (2 мл) і додали HCl в діоксані (4 М, 4.0 ммоль, 1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г і видалили розчинники при зниженому тиску. Очищення за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ дала 112 у вигляді білого осаду (9 мг, 5 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.63 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.34 (tt, J=8.4, 6.1 Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 4.80 (dd, J=8.2, 3.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.93-1.74 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 3H), 1.46-1.33 (m, 3H), 0.81 (t,

J=7.4 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 477 (M+1).

Приклад 113 5-аміно-N-(5-((2R, 7R)-5-аміно-7-метилокспан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 113

Слідуючи методиці для прикладу 112 з використанням як початкової речовини N-(2-метил-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)окспан-4-іл)-2-метил-пропан-2-сульфінамід, одержали, після колоночної хроматографії на силікагелі (0-10 % MeOH/ДХМ, 1 % 7 M NH₃ в MeOH) і препаративної ВЕРХ, 113 у вигляді сіро-білого осаду (45 мг, 17 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.17 (s, 2H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.78 і 3.74 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.15-1.51 (m, 8H), 1.26-1.16 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 463 (M+1).

Приклад 114 5-аміно-N-(5-(6-аміно-4,4-дифторокспан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 114

До розчину 5-(6-азидо-4,4-дифтор-окспан-2-іл)-1-метил-4-нітро-піразолу (69 мг, 0.23 ммоль) у EtOH (2.3 мл) додали хлорид амонію (61 мг, 1.14 ммоль) і воду (0.23 мл) з подальшим порошкоподібним залізом (51 мг, 0.91 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 6 г і потім заповнили такою ж кількістю заліза і хлориду амонію. Нагрівання продовжили протягом 60 хв і реакційну суміш охолодили до кімнатної температури. Неочищену суспензію відфільтрували через целіт®, промили за допомогою ДХМ (20 мл). Розчин пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок розчинили в MeOH (1 мл) і додали 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (94 мг, 0.37 ммоль) і DIPEA (0.24 мл, 1.40 ммоль). Розчин пропілфосфонового ангідриду (50 % мас. у EtOAc, 0.19 мл, 0.39 ммоль) додали по краплях і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш сконцентрували при зниженому тиску і залишок розчинили в EtOAc (10 мл). Органічний шар промили 1 M водним NaOH (3 × 10 мл), 1 M водним HCl (2 × 10 мл), сольовим розчином (10 мл), висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-5 % 7 M NH₃ в MeOH/ДХМ) і препаративна ВЕРХ дали 5-аміно-N-(5-(6-азидо-4,4-дифторокспан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід у вигляді безбарвного масла. Цю сполуку розчинили в MeOH (10 мл) і пропустили через H-cube® (повний H₂, 70 °C, швидкість потоку: 1 мл/хв, 30 мм 10 % Pd/C картридж). Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-10 % MeOH/ДХМ, 1 % 7 M NH₃ в MeOH) дало 114 (Діастереомер 1) у вигляді безбарвного осаду (2 мг, 2 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.39 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.45-7.18 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.54-3.42 (m, 2H), 2.74-2.44 (m, 3H), 2.36-2.20 (m, 1H), 1.31-1.14 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 485 (M+1).

Приклад 115 5-аміно-N-(5-((1S, 4S, 5S)-4-аміно-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 115

Хіральне розділення рацемічної суміші трет-бутилN-[5-[4-[[5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоніл]аміно]-2-метил-піразол-3-іл]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-2-іл]карбамату за допомогою НКРХ з подальшою депротекцією за допомогою 4 н HCl в діоксані дали 115 у вигляді одиночного енантіомера. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 – 7.39 (m, 3H), 7.38 – 7.22 (m, 2H), 4.27 (dd, J=7.1, 3.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.44 – 2.30 (m, 1H), 2.22 – 2.07 (m, 1H), 2.04 – 1.55 (m, 5H), 1.44 – 1.27 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 461 (M+1).

Приклад 116 5-аміно-N-(5-((1S, 4R, 5S)-4-аміно-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 116

Хіральне розділення рацемічної суміші трет-бутилN-[5-[4-[[5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоніл]аміно]-2-метил-піразол-3-іл]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-2-іл]карбамату за допомогою НКРХ з подальшою депротекцією за допомогою 4 н HCl в діоксані дало 116 у вигляді одиночного енантіомера. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 – 7.40 (m, 3H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 4.27 (dd, J=7.0, 3.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.93 (dd, J=10.0, 5.7 Hz, 1H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.04 – 1.50 (m, 5H), 1.42 – 1.29 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 461 (M+1).

Приклад 117 5-аміно-N-(5-((1R, 4S, 5R)-4-аміно-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 117

Хіральне розділення рацемічної суміші трет-бутилN-[5-[4-[[5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоніл]аміно]-2-метил-піразол-3-іл]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-2-іл]карбамату за допомогою НКРХ з подальшою депротекцією за допомогою 4 н HCl в діоксані дало 117 у вигляді одиночного енантіомера. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 8.18 – 8.09 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 – 7.29 (m, 5H), 4.37 (dd, J=7.0, 3.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.07 – 2.96

(m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.80 – 1.59 (m, 4H), 1.47 – 1.30 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 443 (M+1).

Приклад 118 5-аміно-N-(5-((1R, 4R, 5R)-4-аміно-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 118

Хіральне розділення рацемічної суміші трет-бутил N-[5-[4-[[5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоніл]аміно]-2-метил-піразол-3-іл]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-2-іл]карбамату за допомогою НКРХ з подальшою депротекцією за допомогою 4 н HCl в діоксані дало 118 у вигляді одиночного енантіомера. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 – 7.27 (m, 5H), 4.37 (dd, J=7.2, 3.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.09 – 2.96 (m, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 2.12 – 1.98 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 2H), 1.79 – 1.58 (m, 3H), 1.45 – 1.29 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 443 (M+1).

Приклад 119 5-аміно-N-(5-((5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 119

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил N-3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл) оксепан-4-іл]карбамату (проміжна сполука 23), одержали 119 у вигляді безбарвного осаду (7 мг, 9 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60-7.44 (m, 3H), 7.32-7.23 (m, 2H), 5.01-4.83 (m, 2H), 4.12-3.90 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.36-3.19 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.92-1.57 (m, 3H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 467 (M+1).

Приклад 120 5-аміно-N-(5-((2R, 5R, 7R)-5-аміно-7-метилоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 120

Хіральне розділення 113 за допомогою НКРХ дало 120. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.26 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.05 – 4.94 (m, 1H), 4.07 – 3.90 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.91 – 1.64 (m, 3H), 1.64 – 1.46 (m, 3H), 1.05 (d, J=6.3 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 463 (M+1).

Приклад 121 5-аміно-N-(5-((2R, 5S, 7R)-5-аміно-7-метилоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 121

Хіральне розділення 113 за допомогою НКРХ дало 121. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.27 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.99 (dd, J=9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.05 (dd, J=11.5, 6.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.09 (d, J=14.1 Hz, 1H), 1.98 – 1.51 (m, 6H), 1.09 (d, J=6.3 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 463 (M+1).

Приклад 122 5-аміно-N-[5-(6-аміно-4,4-дифтор-оксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 122

До розчину 5-(6-азидо-4,4-дифтор-оксепан-2-іл)-1-метил-4-нітро-піразолу (264 мг, 0.87 ммоль) у EtOH (8.8 мл) додали хлорид амонію (360 мг 6.73 ммоль) воду (0.88 мл) і порошок заліза (51 мг, 0.91 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 16 г і потім охолодили до кімнатної температури. Неочищену суспензію відфільтрували через целіт®, промили за допомогою ДХМ (200 мл). Розчин пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в ізопропанолі (10 мл) і 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонової кислоти (255 мг, 0.92 ммоль) і додали DIPEA (0.59 мл, 3.50 ммоль). Розчин пропілфосфонового ангідриду (50 % мас. у EtOAc, 0.46 мл, 0.96 ммоль) додали по краплях і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-5 % 7 М NH₃ в MeOH/ДХМ) з подальшою препаративною ВЕРХ дала 122 (Діастереомер 2) у вигляді безбарвного осаду (24 мг, 6 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.43 и 9.39 (2s, 1H), 8.09 и 8.07 (2s, 1H), 7.32 (tt, J=8.4, 6.1Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.19 (s, 2H), 4.92 и 4.81 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.27 и 4.08 (2dd, J=12.5, 5.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J=12.5, 6.4 Hz, 1H), 3.83 и 3.81 (2s, 3H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.65-2.46 (m, 1H), 2.45-2.27 (m, 2H), 1.25 (s, 3H). PXMC (ES+) m/z 485 (M+1).

Приклад 123 5-аміно-N-(5-((5S, 6S)-6-аміно-5-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 123

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-(4-метокси-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-3-іл]карбамату (проміжна сполука 20) одержали форміатну сіль 123 у вигляді безбарвного осаду (9 мг, 11 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 3H), 7.30 (t, J=8.8 Hz, 2H), 5.13 (dd, J=6.0, 3.4 Hz, 1H), 3.80 (dd, J=12.6, 3.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.93 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.53-1.42 (m, 1H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 479 (M+1).

Приклад 125 5-аміно-N-(5-((2R, 7R)-5-аміно-7-етилоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 125

Слідуючи методиці для прикладу 112, одержали інший стереоізомер 125 у вигляді безбарвного масла (1.3 мг, 1 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.73 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 5.09 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.54-1.35 (m, 3H), 1.27-1.16 (m, 1H), 0.66 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 477 (M+1).

Приклад 126 5-аміно-N-(5-((5R, 6S)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 126

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-((3S, 4R)-3-метокси-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 21), одержали 126 у вигляді сіро-білого осаду (33 мг, 25 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.23 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 2H), 4.79 (dd, $J=10.9$, 3.6 Hz, 1H), 4.04 (dd, $J=13.8$, 3.1 Hz, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H), Алкіл NH_2 не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 479 (M+1).

Приклад 127 5-аміно-N-(5-((4R, 5R)-4-аміно-5-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 127

Слідуючи методиці для прикладу 130 також одержали 127 у вигляді білого осаду (5 мг, 1 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.91 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 4.89 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.82-4.76 и 4.70-4.64 (m, 1H), 4.13 (dq, $J=12.9$, 4.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60-3.47 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.33-2.18 (m, 1H), 2.18-1.97 (m, 2H). Алкіл NH_2 не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 467 (M+1).

Приклад 128 5-аміно-N-(5-((5S, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 128

Слідуючи методиці для прикладу 111, з трет-бутилN-((3R, 4S)-3-метокси-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 22) одержали 128 у вигляді білого осаду (28 мг, 21 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.23 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 2H), 4.79 (dd, $J=11.0$, 3.6 Hz, 1H), 4.04 (dd, $J=13.8$, 3.1 Hz, 1H), 3.82 (dd, $J=13.9$, 3.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.08-2.93 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.85-1.69 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 1H). Алкіл NH_2 не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 479 (M+1).

Приклад 129 5-аміно-N-(5-((5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 129

Слідуючи методиці для прикладу 111, з використанням як початкової речовини трет-бутилN-((3R, 4R)-3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24) одержали 129 у вигляді безбарвного осаду (30 мг, 38 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.28 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.98-4.78 (m, 2H), 4.08-3.93 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.22-1.92 (m, 3H), 1.91-1.58 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 467 (M+1).

Приклад 130 5-аміно-N-(5-((4S, 5S)-4-аміно-5-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 130

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-(5-фтор-2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)карбамату одержали 130 у вигляді білого осаду (13 мг, 4 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.91 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 4.89 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.82-4.76 и 4.70-4.64 (m, 1H), 4.13 (dq, $J=12.9$, 4.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60-3.47 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.33-2.18 (m, 1H), 2.18-1.97 (m, 2H). Алкіл NH_2 не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 467 (M+1).

Приклад 131 5-аміно-N-(5-((5S, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 131

Слідуючи методиці для прикладу 111, з трет-бутилN-((3S, 4S)-3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 25) одержали 131 у вигляді безбарвного осаду (30 мг, 38 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.31-7.22 (m, 2H), 4.95-4.76 (m, 2H), 4.08-3.91 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.22-1.57 (m, 6H). PXMC (ES+) m/z 467 (M+1).

Приклад 134 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-(5-гідроксиоксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід 134

Слідуючи методиці для прикладу 108 з використанням як початкової речовини 7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-олу (85 мг 0.35 ммоль), використовуючи картридж з нікелем Ранея, одержали після препаративної ВЕРХ 134 у вигляді світло-рожевого осаду і 1/1 суміші діастереомерів (15 мг, 9 % за дві стадії). ^1H NMR δ (ppm) (CDCl_3) 9.72 (2s, 1H), 8.15 (2s, 1H), 7.37-7.26 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.17 (s, 2H), 5.01-4.92 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.06 (dt, $J=12.7$, 4.6 Hz, 1H), 4.01-3.62 (m, 5H), 2.42-2.25 (m, 1H), 2.17-1.90 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 450

(M+1).

Приклад 135 5-аміно- N-(5-((2S, 4R, 5R)-5-аміно-4-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 135

До розчину 5-азидо-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-олу (353 мг, 1.25 ммоль) в ДХМ (6 мл) при 0 °C додали біс(2-метоксиетил)аміносірки трифторид, Sigma-Aldrich Product No. 494119, CAS No. 202289-38-1, деоксо-Фтор®, (50 % в ТГФ, 0.58 мл, 1.56 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Суміш охолодили у ванні з льодом/водою і погасили покапельним додаванням насиченого водного NaHCO₃ (10 мл). Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і розчинник видалили при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc/ізогексан) дало прозору смолу. Розчин цієї смоли (145 мг, 0.51 ммоль) в ТГФ/воді (2.5 мл/0.5 мл) обробили трифенілфосфіном (147 мг, 0.56 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 60 °C за захисним екраном протягом 2 г. Суміш розбавили EtOAc (10 мл) і промили сольовим розчином (2 × 5 мл). Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок, що вийшов, розчинили в безводному ДХМ (2 мл) і DIPEA (0.18 мл, 1.02 ммоль) і додали ди-трет-бутил-дикарбонат (134 мг, 0.61 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Воду (2 мл) додали і суміш екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 2 мл). Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc/ізогексан) дало проміжну сполуку нітро-піразолу у вигляді прозорої смоли (180 мг). В розчин цієї смоли (179 мг, 0.5 ммоль) додали 10 % паладій на вугіллі (27 мг, 0.25 ммоль) і 1-метил-1,4-циклогексادیєн (0.56 мл, 5.0 ммоль). Суміш нагрівали при 70 °C протягом 1 г. Оскільки реакції не відбувалося, суміш відфільтрували і до фільтрату додали 10 % паладій на вугіллі (27 мг, 0.25 ммоль) і форміат амонію (126 мг, 2.0 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °C у атмосфері азоту протягом 2 г. Суміш охолодили до кімнатної температури, відфільтрували через целіт® і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням аміно-піразолу у вигляді світлої жовтої смоли (132 мг). Цю смолу (131 мг, 0.40 ммоль) розчинили в ДХМ (2 мл) і DIPEA (0.10 мл, 0.56 ммоль) і додали в розчин PyBOP (255 мг, 0.49 ммоль) і 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(3-фтор-2-піридил)тіазол-4-карбонової кислоти (131 мг, 0.37 ммоль) в ДХМ (2 мл), який перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г, розбавили за допомогою ДХМ (10 мл) і промили насиченим водним NaHCO₃ (10 мл) і водою (10 мл). Органічний шар пропустили через фазорозділовий картридж і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-3 % MeOH/ДХМ) дало світло-жовту смолу (65 мг). Додаткове очищення за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ дала сіро-білий осад (22 мг). Цей осад (22 мг, 0.033 ммоль) розчинили в розчині HCl в діоксані (4 М, 5 мл) і MeOH (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Розчинники видалили при зниженому тиску і залишок пропустили через Cr³⁺ картридж, промивши MeOH і елююючи 3 % 7 М NH₃ в MeOH/ДХМ. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-5 % 7 М NH₃ в MeOH/ДХМ) дало 135 у вигляді білого осаду (10 мг, 1 % за 66 стадій). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.68 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.16 (s, 2H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.60 (dddd, J=43.2, 9.0, 6.5, 3.8 Hz, 1H), 4.23 (ddd, J=12.5, 7.0, 4.4 Hz, 1H), 3.88-3.74 (m, 4H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES⁺) m/z 467 (M+1).

Приклад 136 5-аміно- N-(5-((2S, 4R, 5R)-5-аміно-4-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 136

Слідуючи методиці для прикладу 140 з використанням як початкової речовини трет-бутилп-(5-метокси-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл)карбамату, одержали 136 у вигляді сіро-білого осаду (28 мг, 12 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.16 (s, 2H), 5.04 (dd, J=6.5, 3.7 Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.87-3.69 (m, 4H), 3.34-3.11 (m, 4H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES⁺) m/z 479 (M+1).

Приклад 137 5-аміно- N-(5-((2R, 4S, 5S)-5-аміно-4-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 137

Слідуючи методиці для прикладу 140, також одержали 137 у вигляді білого осаду (10 мг, 1 %, за 6 стадій). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.68 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.16 (s, 2H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.60 (dddd, J=43.2, 9.0, 6.5, 3.8 Hz, 1H), 4.23 (ddd, J=12.5, 7.0, 4.4 Hz, 1H), 3.88-3.74 (m, 4H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES⁺) m/z 467 (M+1).

Приклад 138 5-аміно-N-(5-((2R, 4S, 5S)-5-аміно-4-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-

4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 138

Слідуючи методиці для прикладу 137, також одержали 138 у вигляді сіро-білого осаду (25 мг, 10 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.16 (s, 2H), 5.04 (dd, $J=6.5, 3.7$ Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.87-3.69 (m, 4H), 3.34-3.11 (m, 4H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H). Алкіл NH_2 не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 479 (M+1).

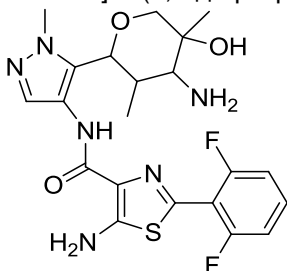
Приклад 139 5-аміно-N-[5-[1-(амінометил)-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-4-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 139

Слідуючи методиці для прикладу 106 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[[4-фтор-1-гідрокси-4-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)циклогексил]метил]карбамату, одержали після очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (5 % MeOH/ДХМ з 1 % NH_3 в MeOH), 139 у вигляді кремового осаду (142 мг, 22 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (td, $J=7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.29-7.19 (s, 1H), 7.16 (dd, $J=11.3, 8.3$ Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 2H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.78-1.69 (m, 2H). Алкіл NH_2 не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 443 (M+1).

Приклад 141 5-аміно-N-(5-((4R, 5R)-4-аміно-5-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 141

Слідуючи методиці для прикладу 130, також одержали 141 у вигляді білого осаду (5 мг, 1 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.91 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 4.89 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.82-4.76 и 4.70-4.64 (m, 1H), 4.13 (dq, $J=12.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60-3.47 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.33-2.18 (m, 1H), 2.18-1.97 (m, 2H). Алкіл NH_2 не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 467 (M+1).

Приклад 142 5-аміно-N-[5-(4-аміно-5-гідрокси-3,5-диметил-тетрагідропіран-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 142



Слідуючи методиці для прикладу 112 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[5-гідрокси-3,5-диметил-2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)тетрагідропіран-4-іл]карбамату, одержали після очищення за допомогою препаративної ВЕРХ, 142 у вигляді сіро-білого осаду (15 мг, 10 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.31 (ddd, $J=8.5, 6.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.14 (s, 2H), 5.31 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (d, $J=7.6$ Hz, 3H). Алкіл NH_2 і OH не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 479 (M+1).

Приклад 143 5-аміно-N-[5-(6-амінооксепан-3-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 143

Трет-бутилN-[6-[4-[[5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоніл]аміно]-2-метил-піразол-3-іл]оксепан-3-іл]карбамат перемішували з 4 н HCl в діоксані (5 мл) і метанолі (2 мл) при кімнатній температурі протягом 3 г. Розчинник видалили при зниженому тиску, підлюговували насиченим NaHCO_3 , і екстрагували етилацетатом (3x). Об'єднані органічні шари висушили над MgSO_4 і розчинником видалили при зниженому тиску, залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням 143 (24 мг, 32 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.73, 9.56 (s, 1H), 7.83, 7.78 (s, 1H), 7.62 – 7.42 (m, 3H), 7.36 – 7.18 (m, 2H), 3.96 – 3.71 (m, 6H), 3.59 (ddd, $J=71.3, 12.2, 4.1$ Hz, 1H), 3.03 – 2.91 (m, 1H), 2.94 – 2.79 (m, 1H), 2.10 – 1.89 (m, 1H), 1.85-1.68 (m, 1H), 1.68 – 1.56 (m, 1H), 1.54 – 1.39 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 449 (M+1).

Приклад 144 5-аміно-N-[5-(6-амінооксепан-3-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 144

Хіральне розділення 143 за допомогою НКРХ дало 144 у вигляді суміші енантіомерів. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.26 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.91 – 3.79 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (dd, $J=12.3, 3.8$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J=12.2, 4.0$ Hz, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.53 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 449 (M+1).

Приклад 145 5-аміно-N-(5-((5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-

(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 145

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамату (проміжна сполука 34), одержали форміатну сіль 145 у вигляді безбарвного осаду (5 мг, 5 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.32-7.22 (m, 2H), 4.93 (dd, J=8.8, 4.2 Hz, 1H), 4.58-4.39 (m, 1H), 3.90 (dd, J=13.2, 3.8 Hz, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.17-1.91 (m, 3H), 1.88-1.78 (m, 1H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 467 (M+1).

Приклад 146 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(5-((2S, 4R)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 146

Слідуючи методиці для прикладу 108 з використанням як початкової речовини 2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)тетрагідропіран-4-олу одержали, після очищення за допомогою хіральної НКРХ, 146 (Енантіомер 1) у вигляді сіро-білого осаду (4 мг, 2 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41-7.14 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.13 (dd, J=11.8, 2.5 Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H). OH не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 436 (M+1).

Приклад 147 5-аміно-N-[5-(6-амінооксепан-3-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 147

Хіральне розділення 143 за допомогою НКРХ дало 147 у вигляді суміші енантіомерів. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.74 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.27 (t, J=8.5 Hz, 2H), 3.94 – 3.75 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.03 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.81 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 1H), 1.71 – 1.54 (m, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 449 (M+1).

Приклад 148 5-аміно-N-[5-[5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 148

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамату (з проміжної сполуки 53), одержали 148 у вигляді мурашинокислої солі у вигляді осаду (3 мг, 22 %). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57-7.45 (m, 4H), 7.29-7.20 (m, 3H), 5.21-5.16 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.82-3.69 (m, 4H), 2.96 (s, 1H), 2.21-2.15 (m, 2H), 2.03-1.74 (m, 1H), 1.79-1.55 (m, 1H), 1.42-1.37 (m, 1H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 467 (M+1).

Приклад 149 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(5-((2R, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 149

Слідуючи методиці для прикладу 146, також одержали 149 (Енантіомер 2) у вигляді сіро-білого осаду (4 мг, 2 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.14 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.11 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.19-2.01 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H). OH не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 436 (M+1).

Приклад 150 5-аміно- N-[5-((2S, 5R)-5-аміно-4-фтор-оксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 150

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[5-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамату (проміжна сполука 54), одержали 150 у вигляді білого осаду (28 мг, 12 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 3H), 7.27 (t, J=8.8 Hz, 2H), 4.99 (dd, J=9.9, 3.0 Hz, 1H), 4.93-4.76 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 4H), 3.33-3.20 (m, 1H), 2.31-2.12 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 467 (M+1).

Приклад 151 5-аміно- N-[5-((2R, 5S)-5-аміно-4-фтор-оксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 151

Слідуючи методиці для прикладу 150, також одержали 151 у вигляді білого осаду (24 мг, 17 %). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 3H), 7.27 (t, J=8.8 Hz, 2H), 4.99 (dd, J=9.9, 3.0 Hz, 1H), 4.93-4.76 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 4H), 3.33-3.20 (m, 1H), 2.31-2.12 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 467 (M+1).

Приклад 152 5-аміно-N-[5-((5-аміно-6,6-дифтор-оксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 152

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[3,3-дифтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамату (проміжна сполука 56), одержали 152 у вигляді блідо-коричневого осаду (60 мг, 73 %). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.28 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 2H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.19-3.98 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 4H). 2H частково замаскований піком води. PXMC (ES+) m/z 485 (M+1).

Приклад 153 5-аміно- N-[5-[(2R, 5S, 6S)-6-аміно-5-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 153

Перед Вос депротекцією прикладу 150, НКРХ очищення трет-бутил бутилN-[(3S, 4S, 7R)-7-[4-[[5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоніл]аміно]-2-метил-піразол-3-іл]-4-фтор-оксепан-3-іл]карбамату на хіральній нерухомій фазі дало 153 у вигляді золотого осаду (25 мг, 59 %). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.34 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.34-7.26 (m, 2H), 4.97 (dd, J=8.8, 4.2 Hz, 1H), 4.61-4.44 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.86-3.68 (m, 4H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.18-1.92 (m, 3H), 1.93-1.78 (m, 1H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 467 (M+1).

Приклад 154 5-аміно- N-[5-[(2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 154

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[(3R, 4R, 7S)-3-метокси-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамату (проміжна сполука 93), одержали 154 у вигляді хлористоводневої солі у вигляді бежевого осаду (33 мг, 89 %). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.41 (s, 1H), 8.06 (s, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.60-7.48 (m, 3H), 7.38-7.29 (m, 2H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.15 (dd, J=13.4, 4.7 Hz, 1H), 3.93 (dd, J=13.3, 5.4 Hz, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.80-3.62 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 479 (M+1).

Приклад 155 5-аміно-N-[5-[5-(амінометил)тетрагідрофуран-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 155

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((5-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)тетрагідрофуран-2-іл)метил)карбамату (проміжна сполука 62), одержали 155 у вигляді кремового осаду (19 мг, 90 %). ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD) δ 7.95 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.33-5.29 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 435 (M+1). Замінних протонів не спостерігалось.

Приклад 156 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 156

Слідуючи методиці для прикладу 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 95), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-фтор-3-(трифторметил)феніл)боронову кислоту одержали 156. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.56 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.49 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.91 – 4.82 (m, 1H), 4.67 – 4.49 (m, 1H), 4.42 – 4.26 (m, 1H), 4.21 – 4.00 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.90 – 1.67 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 517 (M+1).

Приклад 157 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-(трифторметокси)феніл)тіазол-4-карбоксамід 157

Слідуючи методиці для прикладу 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 95), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-(трифторметокси)феніл)боронову кислоту, одержали 157. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 8.40 (dd, J=7.9, 2.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 5H), 4.89 – 4.80 (m, 1H), 4.69 – 4.53 (m, 1H), 4.41 – 4.28 (m, 1H), 4.21 – 4.02 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.48 – 3.38 (m, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.72 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 515 (M+1).

Приклад 158 5-аміно-N-[5-[4-амінотетрагідропіран-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 158

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((5-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)тетрагідрофуран-2-іл)метил)карбамат (проміжна сполука 89), одержали 158 у вигляді білого осаду (11 мг, 5 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 4.62 (dd, J=11.6, 2.3 Hz, 1H), 4.31 (dd, J=11.7, 4.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (td, J=12.0, 2.1 Hz, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.89 (ddd, J=13.1, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 1.71-1.46 (m, 2H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 435 (M+1).

Приклад 159 5-аміно-N-[5-[(2R, 4S)-4-амінотетрагідропіран-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 159

Очищення прикладу 158 за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ дала 159 у вигляді ізомеру, що елюювався першим, у вигляді форміатної солі у вигляді білого осаду (5 мг, 13 %). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 9.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.32-7.23

(m, 2H), 4.81 (dd, J=11.4, 2.3 Hz, 1H), 4.12 (dd, J=11.7, 4.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.05 (d, J=12.6 Hz, 1H), 1.84 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.51 (qd, J=12.2, 4.6 Hz, 1H), 1.39 (q, J=11.9 Hz, 1H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 435 (M+1).

Приклад 160 5-аміно-N-[5-[(2S, 4R)-4-амінотетрагідропіран-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 160

Слідуючи методиці для прикладу 159 також одержали 160 у вигляді ізомеру, що елюювався другим, у вигляді формиатної солі у вигляді білого осаду (5 мг, 13 %). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.32-7.23 (m, 2H), 4.81 (dd, J=11.4, 2.3 Hz, 1H), 4.12 (dd, J=11.7, 4.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.05 (d, J=12.6 Hz, 1H), 1.84 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.51 (qd, J=12.2, 4.6 Hz, 1H), 1.39 (q, J=11.9 Hz, 1H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 435 (M+1).

Приклад 161 5-аміно-N-[5-[2-аміно-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(3-фтор-4-піридил)тіазол-4-карбоксамід 161

Розчин трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (110 мг, 0.175 ммоль, проміжна сполука 65) в безводному діоксані (15 мл) обробили 3-фтор-4-(трибутилстанніл)-піридином (0.053 мл, 0.246 ммоль), хлоридом літію (22 мг, 0.526 ммоль), йодидом міді (I) (10 мг, 0.053 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (12 мг, 0.011 ммоль). Газоподібний азот барботували через суміш протягом 10 хв і суміш нагрівали при 120 °C в умовах мікрохвильового випромінювання протягом 90 хв. Воду (20 мл) додали і суміш екстрагували EtOAc (60 мл). Органічний шар промили сольовим розчином (20 мл), розділили, висушили над MgSO₄, і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (75 % EtOAc/ізогексан) дало необхідну проміжну сполуку у вигляді персикового осаду (59 мг). Цей осад суспендували в MeOH (3 мл), обробили розчином HCl в діоксані (4 M, 2.2 мл, 9.18 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. Додаткову кількість HCl в діоксані (4 M, 1.1 мл, 4.59 ммоль) додали і суміш перемішували протягом 6 г. Розчинник видалили при зниженому тиску і залишок пропустили через HKX колонку промивши MeOH і елюючи 3 н NH₃ в MeOH. Додаткове очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (5 % MeOH/CH₂Cl₂ с 1 % 7 н NH₃ в MeOH) дало 161 у вигляді жовтого осаду (26 мг, 32 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.26 (s, 1H), 8.57 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.51-4.44 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 3H), 1.98-1.86 (m, 3H), 1.67-1.29 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 444 (M+1).

Приклад 162 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-[5-етил-5-(гідроксиметил)-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід 162

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини (5-етил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанолу (транс ізомер, проміжна сполука 66), одержали 162 у вигляді безбарвного осаду (25 мг, 12 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.07 (d, J=11.3 Hz, 2H), 3.91 (d, J=11.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.44 (d, J=4.9 Hz, 2H), 1.81 (q, J=7.6 Hz, 1H), 1.27 (t, J=5.0 Hz, 2H), 0.83 (t, J=7.6 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 480 (M+1).

Приклад 163 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-[5-етил-5-(гідроксиметил)-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід 163

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини (5-етил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанолу (цис ізомер, проміжна сполука 67), одержали 163 у вигляді безбарвного осаду (42 мг, 10 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.19 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.93 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.73 (t, J=5.8 Hz, 1H), 1.28 (q, J=7.6 Hz, 2H), 0.92-0.83 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 480 (M+1).

Приклад 164 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-[5-(гідроксиметил)-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід 164

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини (2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанолу (транс ізомер, проміжна сполука 68), одержали 164 у вигляді 91/9 суміші транс/цис ізомерів у вигляді безбарвного осаду (79 мг, 19 % за дві стадії). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.73 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.32-7.22 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 4.67 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.21 (dd, J=11.2, 4.6 Hz, 2H), 3.80-3.70 (m, 5H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 452 (M+1).

Приклад 165 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-[5-(гідроксиметил)-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід 165

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини (2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанолу (цис ізомер, проміжна сполука 69), одержали

164 у вигляді 86/14 суміші цис/транс ізомерів 48 у вигляді безбарвного осаду (45 мг, 9 % за дві стадії). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.31-7.22 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.62 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.90-3.60 (m, 3H), 3.67 (dd, $J=7.8$, 5.1 Hz, 2H), 1.57 (t, $J=7.8$ Hz, 1H). PXMC (ES+) m/z 452 (M+1).

5 Приклад 166 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-[5-(гідроксиметил)- 5-метил-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід 166

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини (5-метил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанолу (цис ізомер, проміжна сполука 71), одержали 166 у вигляді безбарвного осаду (83 мг, 10 % за дві стадії). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.57-7.46 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.61 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 3.53 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 0.70 (s, 3H). PXMC (ES+) m/z 466 (M+1).

Приклад 167 5-аміно-N-[5-[5-(амінометил)-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 167

15 До розчину (2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метанолу (360 мг, 1.48 ммоль, проміжна сполука 68) в безводному ТГФ (12 мл) додали трифенілфосфін на полімерній підкладці (~3 ммоль/г, 1.5 г, 4.44 ммоль) і фталамід (326 мг, 2.22 ммоль) з подальшим діізопропілазодикарбоксилатом (450 мг, 2.22 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г, потім нагрівали при 35 °C протягом 4 г. Реакційну суміш відфільтрували і фільтрат розбавили ДХМ (50 мл) і промили насиченим водним NaHCO_3 (25 мл). Органічний шар промили водою (25 мл) і сольовим розчином (25 мл), розділили, висушили над Na_2SO_4 і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-100 % EtOAc /ізогексан) дало 2-((2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвного осаду (226 мг), забруднений діізопропіл азодикарбоксилатом в якості побічного продукту. До суспензії цього осаду (165 мг, 0.44 ммоль) в MeOH (150 мл) і ТГФ (20 мл) додали форміат амонію (300 мг, ммоль) і 10 % Pd/C (300 мг). Суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 2 г. Суміш швидко відфільтрували поки вона була гарячішою і залишок промили за допомогою ДХМ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Фільтрат сконцентрували при зниженому тиску і неочищений залишок розчинили в ізопропанолі (5 мл) і потім додали 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (134 мг, 0.46 ммоль) і DIPEA (0.31 мл, 1.76 ммоль). Розчин пропілфосфонового ангідриду (50 % мас. у EtOAc , 0.33 мл, 0.48 ммоль) додали по краплях і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Суміш сконцентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-5 % 7 н NH_3 в $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) з одержанням масла. Це масло розчинили в EtOH (1 мл), додали гідразин (1 мл) і суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 16 г. Розчинники видалили при зниженому тиску і залишок розчинили в MeOH і пропустили через НХХ колонку, елюючи 0-5 % 7 н NH_3 в $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ дало 167 у вигляді безбарвного осаду (4 мг, 1 % за чотири стадії). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.46 (dd, $J=11.4$, 4.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (t, $J=11.3$ Hz, 2H), 2.64 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.41-2.32 (m, 1H). Алкіл NH_2 не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 451 (M+1).

Приклад 168 5-аміно-N-[5-[(2S, 5R)-5-аміно-6,6-дифтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 168

45 Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[(4R, 7S)-3,3-дифтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамату (проміжна сполука 72), одержали 168 у вигляді хлористоводневої солі у вигляді блідо-коричневого осаду (57 мг, 79 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.22 (s, 1H), 8.78-8.64 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 3H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.53-4.07 (m, 2H), 3.97-3.77 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.26-1.94 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 485 (M+1).

Приклад 169 5-аміно- N-[5-[(2R, 5S)-5-аміно-6,6-дифтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 169

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[(4S, 7R)-3,3-дифтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамату (проміжна сполука 73), одержали 168 у вигляді хлористоводневої солі у вигляді блідо-коричневого осаду (13 мг, 16 % за три стадії). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.22 (s, 1H), 8.69 (s, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 3H), 5.06 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 4.48-4.36 (m, 1H), 4.47-3.72 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.14-1.93 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 485 (M+1).

60 Приклад 170 5-аміно-N-[5-[4-аміно-5-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 170

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-(5-фтор-2-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл) оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 29), одержали 170 у вигляді рожевого осаду (8 мг, 100 %). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.71 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.31-7.22 (m, 2H), 5.22 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.46-4.28 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.06 (q, J=8.4 Hz, 1H), 2.16-1.99 (m, 5H), 1.85 (d, J=15.6 Hz, 1H). PXMC (ES+) m/z 467 (M+1).

Приклад 171 5-аміно- N-[5-[(2R, 5R)-5-(амінометил)тетрагідрофуран-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 171

Очищення 5-аміно-N-[5-[5-(амінометил)тетрагідрофуран-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксаміду (Приклад 157) за допомогою хіральної НКРХ дала 171 у вигляді сіро-білого осаду (34 мг). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 2H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.71-2.70 (m, 2H), 2.42-2.41 (m, 1H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 2H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 435 (M+1).

Приклад 172 5-аміно-N-[5-[(2S, 5S)-5-(амінометил)тетрагідрофуран-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 172

Слідуючи методиці для прикладу 171 також одержали 172 у вигляді сіро-білого осаду (33 мг). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.42 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 2H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.69-2.68 (m, 2H), 2.42-2.41 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 435 (M+1).

Приклад 173 5-аміно-N-[5-[5-(амінометил)-5-етил-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 173

До розчину 2-((2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діону (317 мг, 0.793 ммоль, проміжна сполука 75) в MeOH (10 мл) і ТГФ (10 мл) додали форміат амонію (300 мг, 4.76 ммоль) і 10 % Pd/C (300 мг, 0.28 ммоль) і суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 2 г. Суміш швидко профільтрували, поки вона була гарячішою і залишок промили за допомогою ДХМ (50 мл) і EtOAc (50 мл). Розчинник видалили при зниженому тиску і неочищений залишок розчинили в EtOAc (10 мл) і додали 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (170 мг, 0.66 ммоль) і N-метилморфолін (0.4 мл, 1.89 ммоль). Розчин пропілфосфонового ангідриду (50 % мас. у EtOAc, 0.32 мл, 0.695 ммоль) додали по краплях і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Розчинник видалили при зниженому тиску і залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-5 % 7 н NH₃ в MeOH/ДХМ) з одержанням безбарвного осаду. У розчин цього осаду в EtOH (2 мл) додали гидратгідрозин (64-65 % розчин, 2 мл) і суміш нагрівали при 70 °C протягом 16 г. Після концентрації при зниженому тиску, MeOH додали до залишку і осідання відфільтрували. Фільтрат сконцентрували при зниженому тиску. Очищення на колонці K-NH (0-5 % 7 н NH₃ в MeOH/ДХМ) з подальшою препаративною ВЕРХ дала 173 у вигляді безбарвного осаду (18 мг, 17 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.11 (d, J=11.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, J=11.2 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.83 (q, J=7.6 Hz, 2H), 0.84 (t, J=7.6 Hz, 3H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 479 (M+1).

Приклад 174 5-аміно- N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-(тридейтеріометокси)оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 174

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[(3S, 4R, 7S)-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)-3-(тридейтеріометокси)оксепан-4-іл]карбамату (проміжна сполука 78), одержали 170 у вигляді блідо-коричневого осаду (32 мг, 79 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.22 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 2H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.08 (dd, J=13.9, 3.1 Hz, 1H), 3.86 (dd, J=13.9, 3.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 3H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 482 (M+1).

Приклад 175 5-аміно-N-[5-[5-(амінометил)-5-метил-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 175

2,2,2-трифтор-N-((5-метил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метил)ацетамід (171 мг, 0.49 ммоль, проміжна сполука 84) розчинили в MeOH (30 мл) і додали форміат амонію (170 мг, 2.69 ммоль) і 10 % Pd/C (140 мг, 0.13 ммоль). Суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 18 г перед охолодженням до кімнатної температури. Суспензію відфільтрували, залишок на фільтрі промили EtOAc (100 мл) і фільтрат сконцентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок розчинили в EtOAc (10 мл) потім додали 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (131 мг, 0.51 ммоль) з подальшим N-метилморфоліном (0.11 мл, 1.46 ммоль). Розчин пропілфосфонового ангідриду

(50 % мас. у EtOAc, 338 мг, 0.53 ммоль) додали по краплях і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш сконцентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-5 % 7 н NH₃ в MeOH/ДХМ) з одержанням

5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(1-метил-5-(5-метил-5-((2,2,2-трифторацетамідо)метил)-1,3-діоксан-2-іл)-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксаміду у вигляді білого осаду (102 мг, 18 % за три стадії). Суміш 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(1-метил-5-(5-метил-5-((2,2,2-трифторацетамідо)метил)-1,3-діоксан-2-іл)-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксаміду (101 мг, 0.18 ммоль) в MeOH (6 мл) і водному насиченому розчині K₂CO₃ (0.6 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі при t 100 °C протягом 1 г. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, сконцентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-20 % MeOH/ДХМ) з одержанням 175 у вигляді білого осаду (4 мг, 5 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (d, J=11.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.26 (s, 3H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 465 (M+1).

Приклад 176 5-аміно-N-[5-[(2R, 5S, 6R)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 176

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[(3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамату (проміжна сполука 81), одержали 176 у вигляді бежевого осаду (17 мг, 11 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.29-7.19 (m, 2H), 4.78 (dd, J=10.90, 3.48 Hz, 1H), 4.44-4.26 (m, 1H), 4.21-3.91 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.40-3.15 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.88-1.60 (m, 3H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 467 (M+1).

Приклад 177 5-аміно-N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 177

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[(3R, 4S, 7R)-3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамату (проміжна сполука 80) одержали 177 у вигляді бежевого осаду (37 мг, 19 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.29-7.19 (m, 2H), 4.78 (dd, J=10.87, 3.53 Hz, 1H), 4.44-4.26 (m, 1H), 4.20-3.89 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.40-3.15 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 6H). PXMC (ES+) m/z 467 (M+1).

Приклад 178 5-аміно-N-[5-[5-(амінометил)-5-метил-1,3-діоксан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 178

До розчину 2,2,2-трифтор-N-((5-метил-2-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)-1,3-діоксан-5-іл)метил)ацетаміду (410 мг, 1.16 ммоль, проміжна сполука 83) в MeOH (20 мл) додали форміат амонію (400 мг, 6.34 ммоль) і 10 % Pd/C (400 мг). Суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 5 г, потім охолодили до кімнатної температури. Суспензію відфільтрували і фільтрат сконцентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в ізопропанолі (10 мл) і потім додали 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (312 мг, 1.22 ммоль) і DIPEA (0.62 мл, 3.47 ммоль). Розчин пропілфосфонового ангідриду (50 % мас. у EtOAc, 0.61 мл, 1.28 ммоль) додали по краплях і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Насичений водний розчин NaHCO₃ (10 мл) і ДХМ (20 мл) додали. Органічний шар промили 1 н HCl (10 мл), розділили, висушили над MgSO₄ і сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-5 % 7 н NH₃ в MeOH/ДХМ) дало 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(1-метил-5-(5-метил-5-((2,2,2-трифторацетамідо)метил)-1,3-діоксан-2-іл)-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід у вигляді масла. У розчин цього масла в ізопропанолі (2 мл), ТГФ (2 мл) і воді (1 мл) додали K₂CO₃ (31 мг, 0.22 ммоль) і суміш нагрівали при 50 °C протягом 18 ч. Додаткову кількість K₂CO₃ (300 мг, 2.2 ммоль) додали і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120 °C протягом 2.5 г. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, відфільтрували, промили EtOAc (20 мл) і фільтрат сконцентрували при зниженому тиску. Залишок пропустили через НКХ колонку, елюючи 0-5 % 7 н NH₃ в MeOH/ДХМ і очистили за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням 178 у вигляді безбарвного осаду (1 мг, 0.2 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD) δ 8.45 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.06 (t, J=8.8 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 3.98 (d, J=11.6 Hz, 2H), 3.74-3.65 (m, 5H), 2.86 (s, 2H), 0.69 (s, 3H). PXMC (ES+) m/z 465 (M+1).

Приклад 179 5-аміно-N-[5-[5-аміно-4,4-дифтор-5,6-диметил-тетрагідропіран-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 179

Розчин 5-(5-азидо-4,4-дифтор-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-4-нітро-1H-піразолу (152 мг, 0.481 ммоль, проміжна сполука 87) у ТГФ/воді (5 мл/0.5 мл) обробили трифенілфосфіном (190 мг, 0.72 ммоль) і суміш нагрівали при 65 °C за захисним екраном протягом 18 г. Суміш сконцентрували при зниженому тиску з одержанням безбарвного масла

(74 мг). Розчин цього масла (74 мг, 0.255 ммоль) в MeOH (20 мл) пропустили через H-cube® (повний H₂, 85 °C, швидкість потоку: 1 мл/хв, 30 мм RaNi картридж). Розчинник видалили при зниженому тиску і залишок розчинили в EtOAc (1 мл). Додали 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (69 мг, 0.268 ммоль) і N-метилморфолін (0.08 мл, 0.765 ммоль).

5 Розчин пропілфосфонового ангідриду (50 % мас. у EtOAc, 0.1 мл, 0.281 ммоль) додали по краплях і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш сконцентрували при зниженому тиску і очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-5 % 7 н NH₃ в MeOH/ДХМ) з одержанням 179 у вигляді безбарвного осаду (33 мг, 13 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 4.87 (dd, J=12.1, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 1H), 2.68-2.50 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.34 (s, 2H), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.08 (d, J=1.8 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 499 (M+1).

Приклад 180 5-аміно-N-[5-[(2R, 5S, 6R)-5-аміно-6-(тридейтеріометокси)оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 180

15 Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[(3R, 4S)-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)-3-(тридейтеріометокси)оксепан-4-іл]карбамату (проміжна сполука 77), одержали 180 у вигляді осаду (15 мг, 22 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 2H), 4.79 (dd, J=10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=13.8, 3.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, J=13.8, 3.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.83-1.54 (m, 3H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 482 (M+1).

20 Приклад 181 5-аміно-N-[5-[(2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 181

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[(3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(2-метил-4-нітро-піразол-3-іл)оксепан-4-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (Приклад 25), одержали 181 у вигляді хлористоводневої солі у вигляді блідо-рожевого осаду (30 мг, 38 % за три стадії). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.42 (s, 1H), 8.54-8.41 (m, 4H), 7.96-7.89 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50-7.39 (m, 3H), 5.28 (m, 1H), 4.84 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.33-4.17 (m, 1H), 4.11-3.99 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74-3.52 (m, 1H), 2.16-1.81 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 467 (M+1).

30 Приклад 182 5-аміно-N-[5-[(2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(3-фтор-4-піридил)тіазол-4-карбоксамід 182

Суміш трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (100 мг, 0.16 ммоль, проміжна сполука 88), 3-фтор-4-три-н-бутилстанілпіридину (93 мг, 0.24 ммоль), тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) (9.3 мг, 0.008 ммоль), йодид міді (I) (9 мг, 0.047 ммоль) і хлориду літію (21 мг, 0.48 ммоль) в діоксані (1.5 мл) дегазували за допомогою барботування газоподібного азоту через неї протягом 5 хв. Розчин нагрівали при 135 °C в умовах мікрохвильового випромінювання протягом 45 хв. Після охолодження до кімнатної температури, додаткова кількість 3-фтор-4-три-н-бутилстанілпіридину (93 мг, 0.24 ммоль), тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) (9.3 мг, 0.008 ммоль), йодиду міді (I) (9 мг, 0.047 ммоль) і хлориду літію (21 мг, 0.48 ммоль) додали і суміш дегазували за допомогою барботування газоподібного азоту через неї протягом 5 хв. Розчин нагрівали при 135 °C протягом 45 хв, охолодили до кімнатної температури, відфільтрували через целіт і фільтрат сконцентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (0-80 % EtOAc/ізогексан) дало трет-бутилN-[4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]-2-(3-фтор-4-піридил)тіазол-5-іл]карбамат у вигляді блідо-коричневого осаду. Цей осад перемішували в розчині HCl (4.0 M в діоксані, 3 мл) і MeOH (0.5 мл) при кімнатній температурі протягом 18 г. Розчинники видалили при зниженому тиску. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ дало 182 у вигляді форміатної солі у вигляді блідо-рожевого осаду (26 мг, 33 %). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.27 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.28-8.23 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 4.78-4.58 (m, 2H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.17-3.02 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 2H), 1.41 (d, J=13.1 Hz, 1H). Алкіл NH₂ не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 450 (M+1).

55 Приклад 183 5-аміно-N-[5-[(2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 183

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[(3R, 4R, 7S)-3-метокси-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл]карбамату (проміжна сполука 93), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбонову

кислоту (Приклад 7) одержали 183 у вигляді хлористоводневої солі у вигляді темного помаранчево-рожевого осаду (68 мг, 45 %). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 8.18-8.09 (m, 5H), 7.74 (s, 1H), 7.52-7.36 (m, 4H), 4.96 (dd, $J=9.9$, 2.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, $J=13.6$, 5.0 Hz, 1H), 4.00 (dd, $J=13.6$, 5.3 Hz, 1H), 3.86 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.14-1.97 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 461 (M+1).

Приклад 184 5-аміно- N-(5-((2R, 5S, 6R)-5-аміно-4,4-дифтор-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 184

5-аміно-N-(5-(5-аміно-4,4-дифтор-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід (Приклад 179) додатково очистили за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ з одержанням 184 у вигляді енантіомера, що елюювався першим, у вигляді безбарвного осаду (15 мг, 50 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.35 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 4.87 (dd, $J=12.1$, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.22 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J=1.8$ Hz, 3H). Алкіл NH_2 не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 499 (M+1).

Приклад 185 5-аміно- N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-4,4-дифтор-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 185

Слідуючи методиці для прикладу 184 також одержали 185 у вигляді енантіомера, що елюювався другим, у вигляді безбарвного осаду (15 мг, 50 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 4.87 (dd, $J=12.1$, 2.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 1H), 2.69-2.51 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.34 (s, 2H), 1.23 (t, $J=8.2$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J=1.8$ Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 499 (M+1).

Приклад 186 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 186

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (Приклад 7), одержали 186 у вигляді хлористоводневої солі у вигляді білого осаду (38 мг, 71 %). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 8.60-8.40 (m, 3H), 8.19-8.13 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 5.40-5.23 (m, 1H), 4.87 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.28 (ddd, $J=32.0$, 14.5, 4.7 Hz, 1H), 4.07 (ddd, $J=23.4$, 14.5, 2.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78-3.60 (m, 1H), 2.19-1.82 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 449 (M+1). Алкіл NH_2 не спостерігався.

Приклад 187 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-5-фторпіколінамід 187

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. WO2010/56576) одержали 187 у вигляді білого осаду (22 мг, 26 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.40 (s, 1H), 8.31 (dd, $J=8.6$, 4.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 6.64 (d, $J=10.1$ Hz, 2H), 4.84-4.73 (m, 2H), 4.07-3.89 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.41 (dd, $J=23.1$, 9.5 Hz, 1H), 2.67 (br s, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 494 (M+1).

Приклад 188 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)окси)феніл)-5-фторпіколінамід 188

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)окси)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 188 у вигляді білого осаду (12 мг, 27 %). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 8.25 (dd, $J=8.6$, 3.9 Hz, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40-7.00 (br s, 2H), 7.20 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 5.30 (d, $J=48$ Hz, 1H), 4.92-4.86 (m, 2H), 4.11-4.00 (m, 2H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62-3.50 (m, 3H), 2.07 (m, 4H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 564 (M+1).

Приклад 189 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(2-метоксиетокси)феніл)-5-фторпіколінамід 189

Слідуючи методиці для прикладу 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(2-метоксиетокси)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 189 у вигляді білого осаду (19 мг, 50 %). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -

DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 8.26 (dd, $J=8.6, 3.9$ Hz, 1H), 8.19-8.09 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.03 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 4.95 (dd, $J=8.3, 3.6$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.24 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 3.98-3.78 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 538 (M+1).

5 Приклад 190 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(2-гідроксиетокси)феніл)-5-фторпіколінамід 190

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)етокси)-2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 190 у вигляді білого осаду (29 мг, 62 %). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.59 (s, 1H), 8.40 (dd, $J=8.6, 3.9$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=8.6, 8.6$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.15 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 5.09 (dd, $J=8.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.86-4.83 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.12-3.92 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 5H), 3.70-3.38 (br s, 1H), 3.36-3.24 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H). Алкіл NH_2 не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 524 (M+1).

Приклад 191 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-гідроксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(2-метоксиетокси)феніл)-5-фторпіколінамід 191

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-гідрокси-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 94), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(2-метоксиетокси)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 191 у вигляді білого осаду (73 мг, 71 %). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 8.25 (dd, $J=8.6, 4.0$ Hz, 1H), 8.12 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.97 (d, $J=10.2$ Hz, 2H), 4.79 (dd, $J=10.8, 3.4$ Hz, 2H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.90-3.67 (m, 4H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.63 (dd, $J=12.8, 5.8$ Hz, 1H), 3.62-3.02 (m, 3H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 1H). Алкіл NH_2 не спостерігався. PXMC (ES+) m/z 536 (M+1).

30 Приклад 192 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(2-метоксиетокси)феніл)-5-фторпіколінамід 192

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(2-метоксиетокси)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 192. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.26 (dd, $J=8.6, 4.0$ Hz, 1H), 8.11 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 2H), 4.82 (dd, $J=10.3, 3.8$ Hz, 1H), 4.32 – 4.12 (m, 3H), 4.05 – 3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74 – 3.65 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.06 (dd, $J=16.5, 7.8$ Hz, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.82 – 1.57 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 538 (M+1).

40 Приклад 193 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(3-гідроксиоксетан-3-іл)феніл)-5-фторпіколінамід 193

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(3-гідроксиоксетан-3-іл)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 193. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.30 (dd, $J=8.7, 4.0$ Hz, 1H), 8.23 – 8.12 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.49 (d, $J=9.7$ Hz, 2H), 4.81 (t, $J=5.7$ Hz, 3H), 4.73 (dd, $J=7.0, 1.4$ Hz, 2H), 4.41 – 4.17 (m, 1H), 4.10 – 3.87 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.69 (s, 3H). PXMC (ES+) m/z 536 (M+1).

50 Приклад 194 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(3-фтороксетан-3-іл)феніл)-5-фторпіколінамід 194

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(3-фтороксетан-3-іл)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 194. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.32 (dd, $J=8.7, 4.0$ Hz, 1H), 8.18 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.82 (dd, $J=10.3, 3.7$ Hz, 1H), 4.31 – 4.05 (m, 1H), 4.07 – 3.84 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.09 – 2.95 (m, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.80 – 1.57 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 538 (M+1).

60 Приклад 195 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід 195

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225061), одержали 195.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.30 (dd, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 8.15 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 1H), 7.30 (t, J=8.4 Hz, 2H), 4.86 – 4.78 (m, 1H), 4.31 – 4.05 (m, 1H), 4.02 – 3.83 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.11 – 2.97 (m, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.82 – 1.50 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 464 (M+1).

Приклад 196 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)феніл)-5-фторпіколінамід 196

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 196. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 8.29 (dd, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 8.23 – 8.10 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 2H), 4.85 – 4.76 (m, 1H), 4.39 – 4.11 (m, 1H), 4.07 – 3.68 (m, 9H), 3.17 – 3.03 (m, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 3H), 1.84 – 1.51 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 564 (M+1).

Приклад 197 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)окси)феніл)-5-фторпіколінамід 197

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)окси)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 197. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 8.25 (dd, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 8.11 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.99 (d, J=10.2 Hz, 2H), 4.82 (dd, J=10.4, 3.7 Hz, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 1H), 4.21 (ddd, J=49.1, 7.8, 2.9 Hz, 1H), 4.10 – 3.90 (m, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (ddd, J=12.0, 9.4, 2.8 Hz, 2H), 3.14 – 3.01 (m, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 3H), 1.85 – 1.55 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 564 (M+1).

Приклад 198 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксициклобутил)феніл)-5-фторпіколінамід 198

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксициклобутил)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 198. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 8.29 (dd, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 8.14 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.35 (d, J=9.5 Hz, 2H), 5.89 (br, 1H), 4.80 (dd, J=10.5, 3.7 Hz, 1H), 4.32 – 4.07 (m, 1H), 4.07 – 3.84 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.11 – 3.00 (m, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 2H), 2.38 – 2.26 (m, 2H), 2.09 – 1.88 (m, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 534 (M+1).

Приклад 199 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(метоксиметил)феніл)-5-фторпіколінамід 199

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(метоксиметил)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 199. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.29 (dd, J=8.6, 4.0 Hz, 1H), 8.15 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.24 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.81 (dd, J=10.3, 3.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.31 – 4.07 (m, 1H), 4.02 – 3.83 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.11 – 2.98 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.82 – 1.57 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 508 (M+1).

Приклад 200 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-5-фторпіколінамід 200

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 200. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.28 (dd, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 8.14 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.34 (d, J=9.8 Hz, 2H), 5.36 (br, 1H), 4.80 (dd, J=10.4, 3.7 Hz, 1H), 4.37 – 4.06 (m, 1H), 4.02 – 3.87 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.13 – 3.00 (m, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.85 – 1.57 (m, 3H), 1.47 (s, 6H). PXMC (ES+) m/z 522 (M+1).

Приклад 201 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-5-фторпіколінамід 201

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 201. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.26 (dd, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 8.11 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.94 (d, J=10.2 Hz, 2H), 4.82 (dd, J=10.4, 3.7 Hz, 1H), 4.40 – 4.14 (m, 1H), 4.08 – 3.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.18 – 3.04 (m, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.83 – 1.60 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 494 (M+1).

Приклад 202 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(3-метоксиоксетан-3-іл)феніл)-5-фторпіколінамід 202

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(3-метоксиоксетан-3-іл)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 202. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.32 (dd, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 8.17 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42 (d, J=9.3 Hz, 2H), 4.87 – 4.75 (m, 5H), 4.17 (ddt, J=49.0, 6.1, 2.6 Hz, 1H), 4.03 – 3.84 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.12 – 2.98 (m, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.80 – 1.57 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 550 (M+1).

Приклад 203 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(3-метоксиоксетан-3-іл)феніл)-5-фторпіколінамід 203

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(3-метоксиоксетан-3-іл)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. WO2012/225062), одержали 203. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.31 (dd, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 8.19 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.49 (d, J=9.3 Hz, 2H), 4.96 (dd, J=8.1, 4.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J=1.7 Hz, 4H), 4.65 – 4.37 (m, 1H), 3.97 – 3.73 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.41 – 3.25 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.12 – 2.99 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.57 – 1.52 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 550 (M+1).

Приклад 204 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксициклопропіл)феніл)-5-фторпіколінамід 204

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксициклопропіл)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 204. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.27 (dd, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 8.13 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.09 (d, J=9.8 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.81 (dd, J=10.5, 3.7 Hz, 1H), 4.34 – 4.09 (m, 1H), 4.07 – 3.84 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.12 – 2.99 (m, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 1H), 1.83 – 1.53 (m, 5H), 1.27 – 1.08 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 520 (M+1).

Приклад 205 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-пропіонілфеніл)-5-фторпіколінамід 205

Сполуку, зазначену в заголовку 205 взяли як другий продукт в процесі утворення Прикладу 204, і розділили при кінцевому очищенні ВЕРХ. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.23 (s, 1H), 8.34 (dd, J=8.7, 4.1 Hz, 1H), 8.20 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.81 (ddd, J=10.8, 6.7, 3.7 Hz, 1H), 4.31 – 4.05 (m, 1H), 4.05 – 3.82 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.13 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.07 – 2.97 (m, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.79 – 1.56 (m, 3H), 1.54 (br, 2H), 1.12 (t, J=7.1 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 520 (M+1).

Приклад 206 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)феніл)-5-фторпіколінамід 206

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(4-фтортетрагідро-2H-піран-4-іл)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 206. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.30 (dd, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 8.17 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.41 (d, J=9.2 Hz, 2H), 4.81 (dd, J=10.3, 3.8 Hz, 1H), 4.17 (ddd, J=49.1, 5.9, 3.1 Hz, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.74 – 3.64 (m, 2H), 3.09 – 2.99 (m, 1H), 2.33 – 2.13 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.80 – 1.52 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 566 (M+1).

Приклад 207 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксиетил)феніл)-5-фторпіколінамід 207

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксиетил)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (проміжна сполука 136), одержали 207. Продукт виділили у вигляді суміші діастереомерів. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 8.28 (dd, J=8.6, 4.0 Hz, 1H), 8.14 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.51 (br, 1H), 4.87 – 4.76 (m, 2H), 4.36 – 4.08 (m, 1H), 4.03 – 3.84 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.10 – 3.00 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.85 – 1.68 (m, 1H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.37 (d, J=6.4 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 508 (M+1).

Приклад 208 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)-5-фторпіколінамід 208

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)-5-фторпіколінову кислоту (проміжна сполука 137), одержали 208. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.6, 4.0 Hz, 1H), 8.08 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.62 (d, J=10.1 Hz, 2H), 4.81 (dd, J=10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.39 – 4.14 (m, 1H), 4.10 – 3.87 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.16 – 3.03 (m, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.82 – 1.56 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 480 (M+1).

Приклад 209 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(2-гідроксиетокси)феніл)-5-фторпіколінамід 209

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(4-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етокси)-2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 209. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.26 (dd, J=8.6, 4.0 Hz, 1H), 8.11 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.93 (d, J=10.2 Hz, 2H), 4.98 (br, 1H), 4.82 (dd, J=10.3, 3.7 Hz, 1H), 4.24 (ddt, J=49.2, 6.1, 2.6 Hz, 1H), 4.11 (t, J=4.8 Hz, 2H), 4.07 – 3.84 (m, 2H), 3.80-3.69 (m, 5H), 3.15 – 3.01 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.83 – 1.58 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 524 (M+1).

Приклад 210 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксиетил)феніл)-5-фторпіколінамід 210

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксиетил)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (проміжна сполука 136) одержали 210. Продукт виділили у вигляді суміші діастереомерів. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.34 – 8.24 (m, 1H), 8.16 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 4.94 – 4.79 (m, 2H), 4.76 – 4.49 (m, 1H), 4.02 – 3.77 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.20 – 3.04 (m, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 1H), 1.74 – 1.55 (m, 2H), 1.39 (d, J=6.5 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 508 (M+1).

Приклад 211 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(1-метоксиетил)феніл)-5-фторпіколінамід 211

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(1-метоксиетил)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (проміжна сполука 138), одержали 211. Продукт виділили у вигляді суміші діастереомерів. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.29 (dd, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 8.17 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 2H), 4.95 (dd, J=8.3, 3.9 Hz, 1H), 4.67 – 4.38 (m, 2H), 3.99 – 3.75 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.17 – 3.04 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.82 – 1.74 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 1H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 522 (M+1).

Приклад 212 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(1,2,3-тригідроксипропан-2-іл)феніл)-5-фторпіколінамід 212

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(3-гідроксиоксетан-3-іл)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див.

US2012/225062), одержали 212. Гідроліз оксетану стався в процесі депротекції кислотою. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.26 (dd, J=8.6, 3.9 Hz, 1H), 8.16 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 4.84 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.76 – 4.50 (m, 1H), 3.88 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, J=11.1, 5.4 Hz, 2H), 2.96 (dd, J=26.7, 10.0 Hz, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.61 – 1.53 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 554 (M+1).

Приклад 213 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(4-(циклопропіл(метокси)метил)-2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід 213

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(4-(циклопропіл(метокси)метил)-2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінову кислоту (проміжна сполука 141), одержали 213. Продукт виділили у вигляді суміші діастереомерів. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=8.6, 4.0 Hz, 1H), 8.15 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.2 Hz, 2H), 4.82 (ddd, J=10.3, 3.9, 1.5 Hz, 1H), 4.30 – 4.04 (m, 1H), 4.06 – 3.83 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.14 – 3.00 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.81 – 1.56 (m, 5H), 1.16 – 1.02 (m, 1H), 0.66 – 0.33 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 548 (M+1).

Приклад 214 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(4-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід 214

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(оксетан-3-іл)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225062), одержали 214. Гідроліз оксетану стався в процесі депротекції кислотою. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.28 (dd, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 8.14 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.20 (d, J=9.7 Hz, 2H), 4.90 – 4.76 (m, 1H), 4.77 – 4.54 (m, 1H), 4.23 – 3.94 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 – 3.61 (m, 4H), 3.55 – 3.38 (m, 1H), 3.01 – 2.92 (m, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 1H), 2.00 – 1.70 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 538 (M+1).

Приклад 215 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(3-гідрокситетрагідрофуран-3-іл)феніл)тіазол-4-карбоксамід 215

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2,6-дифтор-4-(3-гідрокситетрагідрофуран-3-іл)феніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 144), одержали 215. Продукт виділили у вигляді суміші діастереомерів. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (d, J=10.3 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.81 (dd, J=10.8, 3.7 Hz, 1H), 4.44 – 4.24 (m, 1H), 4.24 – 4.08 (m, 1H), 4.09 – 3.90 (m, 3H), 3.79 (d, J=8.1 Hz, 5H), 3.34 – 3.16 (m, 2H), 2.54 – 2.49 (m, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 2.21 – 2.01 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 1H), 1.72 – 1.62 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 538 (M+1).

Приклад 216 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(тетрагідрофуран-3-іл)феніл)тіазол-4-карбоксамід 216

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2,6-дифтор-4-(тетрагідрофуран-3-іл)феніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 145), одержали 216. Продукт виділили у вигляді суміші діастереомерів. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.27 (d, J=10.0 Hz, 2H), 4.81 (dd, J=10.8, 3.7 Hz, 1H), 4.46 – 4.22 (m, 1H), 4.24 – 4.09 (m, 1H), 4.08 – 3.89 (m, 3H), 3.86 – 3.75 (m, 4H), 3.63 (dd, J=8.4, 6.9 Hz, 1H), 3.58 – 3.45 (m, 1H), 3.34 – 3.16 (m, 3H), 2.42 – 2.29 (m, 1H), 2.11 – 1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.72 – 1.62 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 522 (M+1).

Приклад 217 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-тетрагідрофуран-3-іл)окси)феніл)тіазол-4-карбоксамід 217

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на (R)-2-(2,6-дифтор-4-((тетрагідрофуран-3-іл)окси)феніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 147), одержали 217. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44 (s, 3H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 5.18 (td, J=4.6, 2.4 Hz, 1H), 4.95 – 4.59 (m, 2H), 4.37 – 4.04 (m, 2H), 3.95 – 3.72 (m, 8H), 3.55 (dt, J=17.6, 8.8 Hz, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 2.13 (d, J=11.6

Hz, 1H), 2.06 – 1.80 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 538 (M+1).

Приклад 218 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(((S)-тетрагідрофуран-3-іл)окси)феніл)тіазол-4-карбоксамід 218

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на (S)-2-(2,6-дифтор-4-((тетрагідрофуран-3-іл)окси)феніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 148), одержали 218. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 2H), 5.19 (dd, J=6.2, 4.2 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.46 – 4.07 (m, 2H), 4.08 – 3.72 (m, 8H), 3.30 – 3.14 (m, 1H), 2.36 – 2.22 (m, 1H), 2.02 (ddd, J=19.6, 14.6, 9.1 Hz, 2H), 1.81 (ddd, J=14.3, 10.2, 4.9 Hz, 1H), 1.68 (s, 4H). PXMC (ES+) m/z 538 (M+1).

Приклад 219 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 219

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоіл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 98), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2,3-дифторфеніл)боронову кислоту, одержали 219. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.56 – 7.42 (m, 3H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 5.07 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 3.14 (d, J=1.5 Hz, 3H), 2.36 – 2.31 (m, 2H), 1.76 – 1.71 (m, 1H), 1.63 – 1.58 (m, 4H), 1.50 – 1.45 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 479 (M+1).

Приклад 220 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 220

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоіл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 98), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-(трифторметил)феніл)боронову кислоту, одержали 220. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.81 – 7.63 (m, 3H), 7.44 (s, 2H), 5.04 (t, J=5.1 Hz, 1H), 3.73 – 3.57 (m, 5H), 3.29 – 3.15 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 1.65 – 1.47 (m, 3H), 1.41 (br, 2H). PXMC (ES+) m/z 511 (M+1).

Приклад 221 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 221

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-метоксиоксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 101), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2,6-дифторфеніл)боронову кислоту, одержали 221. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 1H), 7.38 (t, J=8.8 Hz, 2H), 5.08 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 1.81 – 1.53 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 464 (M+1).

Приклад 222 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,5-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід 222

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(6-бromo-5-фторпіколінамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 103), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2,5-дифторфеніл)боронову кислоту, одержали 222. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 8.21 (dd, J=8.6, 3.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=11.0, 8.6 Hz, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 3H), 7.43 (tt, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.83 (dd, J=10.3, 3.8 Hz, 1H), 4.46 – 4.21 (m, 1H), 4.20 – 3.89 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.18 – 3.04 (m, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 1H), 1.75 – 1.55 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 464 (M+1).

Приклад 223 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,3-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід 223

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(6-бromo-5-фторпіколінамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 103), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2,3-дифторфеніл)боронову кислоту, одержали 223. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 8.27 (dd, J=8.7, 3.9 Hz, 1H), 8.12 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 – 7.52 (m, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 1H), 4.84 (dd, J=10.3, 3.7 Hz, 1H), 4.39 – 4.16 (m, 1H), 4.12 – 3.86 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.15 – 3.02 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 464 (M+1).

Приклад 224 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-

дифтор-4-(3-гідроксиоксетан-3-іл)феніл)тіазол-4-карбоксамід 224

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти

5 пінаколіновий ефір на 3-(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл)оксетан-3-ол (див. US2012/225062), одержали 224. PXMC (ES+) m/z 524 (M+1).

Приклад 225 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксициклопропіл)феніл)тіазол-4-карбоксамід 225

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти

10 пінаколіновий ефір на 1-(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл)циклопропанол (див. US2012/225062), одержали 225. PXMC (ES+) m/z 508 (M+1).

Приклад 226 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-4-метоксифеніл)піколінамід 226

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(6-бромо-5-фторпіколінамід)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 103), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти

20 пінаколіновий ефір на (2-фтор-4-метоксифеніл)боронову кислоту, одержали 226. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1H), 8.18 (dd, J=8.6, 3.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=9.6, 8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 4.83 (dd, J=10.5, 3.7 Hz, 1H), 4.32 (ddt, J=48.7, 6.0, 2.6 Hz, 1H), 4.16 – 3.89 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.20 – 3.06 (m, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.88 – 1.74 (m, 1H), 1.73 – 1.56 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 476 (M+1).

Приклад 227 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2-хлор-3-фторфеніл)-5-фторпіколінамід 227

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(6-бромо-5-фторпіколінамід)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 103), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти

30 пінаколіновий ефір на (2-хлор-3-фторфеніл)боронову кислоту, одержали 227. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.28 (dd, J=8.6, 3.9 Hz, 1H), 8.12 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 – 7.45 (m, 3H), 4.81 (dd, J=10.3, 3.8 Hz, 1H), 4.20 (ddt, J=49.1, 5.7, 2.7 Hz, 1H), 4.05 – 3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.09 – 2.95 (m, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.82 – 1.64 (m, 1H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.53 (br, 2H). PXMC (ES+) m/z 480 (M+1).

Приклад 228 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 228

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти

40 пінаколіновий ефір на 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)пропан-2-ол (див. US2011/76291), одержали 228. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.88 (dd, J=10.0, 3.9 Hz, 1H), 4.69 – 4.42 (m, 1H), 4.39 – 4.24 (m, 1H), 4.17 – 3.95 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.89 – 1.68 (m, 3H), 1.10 (d, J=4.4 Hz, 6H). PXMC (ES+) m/z 478 (M+1).

Приклад 229 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-3-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід 229

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти

50 пінаколіновий ефір на (2,6-дифтор-3-метоксифеніл)боронову кислоту, одержали 229. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40 (td, J=9.3, 5.1 Hz, 1H), 7.27 (td, J=9.5, 1.9 Hz, 1H), 4.81 (dd, J=10.9, 3.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J=47.9 Hz, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 4.10 – 3.92 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.29 – 3.19 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.75 – 1.66 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 482 (M+1).

Приклад 230 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 230

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 100), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти

60 пінаколіновий ефір на (2,3,6-трифторфеніл)боронову кислоту, одержали 230. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (qd, J=9.4, 4.9 Hz, 1H), 7.43 (tdd, J=9.7,

4.0, 2.1 Hz, 1H), 5.09 – 4.78 (m, 2H), 4.19 – 3.91 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.44 – 3.30 (m, 1H), 2.24 – 2.12 (m, 1H), 1.93 – 1.65 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 470 (M+1).

Приклад 231 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-метилпіридин-2-іл)тіазол-4-карбоксамід 231

5 Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (3-метилпіридин-2-іл)боронову кислоту, одержали 231. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.53 (dd, J=4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.45 (dd, J=7.7, 4.6 Hz, 1H), 4.84 (dd, J=10.7, 3.6 Hz, 1H), 4.53 – 4.30 (m, 1H), 4.25 – 3.94 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.29 – 3.12 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 1H), 1.76 – 1.62 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 431 (M+1).

Приклад 232 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-метоксипіридин-3-іл)тіазол-4-карбоксамід 232

15 Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-метоксипіридин-3-іл)боронову кислоту, одержали 232. PXMC (ES+) m/z 447 (M+1).

20 Приклад 233 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)тіазол-4-карбоксамід 233

Сполуку, зазначену в заголовку виділили як другий продукт, що утворився в процесі синтезу Приклада 232. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.72 (dd, J=7.1, 2.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (dd, J=6.3, 2.1 Hz, 1H), 6.49 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.87 (dd, J=10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.50 (ddd, J=49.4, 7.1, 2.9 Hz, 1H), 4.40 – 4.25 (m, 1H), 4.20 – 3.94 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.40 – 3.29 (m, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.65 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 433 (M+1).

Приклад 234 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 234

30 Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (3,5-диметилізоксазол-4-іл)боронову кислоту, одержали 234. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.82 (dd, J=10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.56 – 4.32 (m, 1H), 4.25 – 3.93 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.27 – 3.13 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.93 – 1.78 (m, 1H), 1.77 – 1.64 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 435 (M+1).

35 Приклад 235 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 235

40 Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на 1-циклопропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол, одержали 235. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.92 – 4.83 (m, 1H), 4.59 – 4.40 (m, 1H), 4.32 (dd, J=22.2, 15.0 Hz, 1H), 4.19 – 3.93 (m, 1H), 3.80 (dd, J=7.4, 3.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.38 – 3.31 (m, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.87 – 1.66 (m, 5H), 1.17 – 0.96 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 446 (M+1).

45 Приклад 236 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,5-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 236

50 Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2,3,5-трифторфеніл)боронову кислоту, одержали 236. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.14 – 8.04 (m, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 2H), 4.85 (dd, J=10.7, 3.5 Hz, 1H), 4.71 – 4.46 (m, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 1H), 4.20 – 3.94 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.45 – 3.31 (m, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.98 – 1.76 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 470 (M+1).

55 Приклад 237 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-фторпіридин-2-іл)тіазол-4-карбоксамід 237

60 Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (3-фторпіридин-2-іл)боронову кислоту, одержали 237. PXMC (ES+) m/z

435 (M+1).

Приклад 238 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-5-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід 238

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-фтор-5-метилфеніл)боронову кислоту, одержали 238. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (dd, J=7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 2H), 4.89 (dd, J=10.1, 3.9 Hz, 1H), 4.57 – 4.37 (m, 1H), 4.35 – 4.20 (m, 1H), 4.17 – 3.94 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.29 – 3.17 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 448 (M+1).

Приклад 239 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-фторпіридин-3-іл)тіазол-4-карбоксамід 239

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (5-фторпіридин-3-іл)боронову кислоту, одержали 239. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 9.15 (t, J=1.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (dt, J=9.5, 2.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.87 (dd, J=10.5, 3.9 Hz, 1H), 4.58 – 4.36 (m, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 4.16 – 3.92 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.37 – 3.23 (m, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.91 – 1.67 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 435 (M+1).

Приклад 240 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-фторпіридин-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 240

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (3-фторпіридин-4-іл)боронову кислоту, одержали 240. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.87 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.73 – 8.64 (m, 2H), 8.23 (dd, J=6.4, 5.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.04 – 4.77 (m, 2H), 4.25 – 4.09 (m, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 3H), 1.69 – 1.59 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 435 (M+1).

Приклад 241 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 241

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)боронову кислоту, одержали 241. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.95 – 4.83 (m, 1H), 4.83 – 4.62 (m, 1H), 4.42 – 4.28 (m, 1H), 4.24 – 4.05 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.48 (dd, J=17.3, 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.87 (d, J=14.4 Hz, 4H). PXMC (ES+) m/z 434 (M+1).

Приклад 242 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 242

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на 1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол, одержали 242. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.84 (dd, J=10.6, 3.8 Hz, 1H), 4.55 – 4.32 (m, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 1H), 4.13 – 3.94 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.29 – 3.16 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 434 (M+1).

Приклад 243 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 243

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2,3,6-трифторфеніл)боронову кислоту, одержали 243. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (qd, J=9.5, 5.0 Hz, 1H), 7.38 (tdd, J=9.5, 3.9, 2.1 Hz, 1H), 4.83 (dd, J=10.7, 3.6 Hz, 1H), 4.45 – 4.23 (m, 1H), 4.17 (ddd, J=21.9, 15.0, 1.8 Hz, 1H), 4.08 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.29 – 3.13 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.87 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.60 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 470 (M+1).

Приклад 244 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3,5-

диметилізоксазол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 244

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 100), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти

5 пінаколіновий ефір на (3,5-диметилізоксазол-4-іл)боронову кислоту, одержали 244. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.01 (d, J=50.4 Hz, 1H), 4.84 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.24 – 4.06 (m, 1H), 4.06 – 3.88 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.45 – 3.31 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.09 – 1.84 (m, 3H), 1.76 – 1.68 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 435 (M+1).

Приклад 245 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 245

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 100), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти

15 пінаколіновий ефір на (2,3-дифторфеніл)боронову кислоту, одержали 245. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 – 8.06 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 – 7.60 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 1H), 5.12 – 4.82 (m, 2H), 4.26 – 4.10 (m, 1H), 4.07 – 3.93 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.44 – 3.30 (m, 1H), 2.15 (ddd, J=11.7, 6.2, 3.5 Hz, 1H), 1.97 – 1.79 (m, 2H), 1.69 (d, J=13.1 Hz, 1H). PXMC (ES+) m/z 452 (M+1).

Приклад 246 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-фторпіридин-3-іл)тіазол-4-карбоксамід 246

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 100), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти

25 пінаколіновий ефір на (5-фторпіридин-3-іл)боронову кислоту, одержали 246. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (s, 1H), 9.13 (t, J=1.7 Hz, 1H), 8.76 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 – 8.32 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.05 – 4.73 (m, 2H), 4.21 – 4.05 (m, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.29 – 3.24 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 435 (M+1).

Приклад 247 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3,5-дифторпіридин-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 247

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 100), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти

35 пінаколіновий ефір на (3,5-дифторпіридин-4-іл)боронову кислоту, одержали 247. PXMC (ES+) m/z 453 (M+1).

Приклад 248 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 248

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 100), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти

40 пінаколіновий ефір на (3-хлор-2-фторфеніл)боронову кислоту, одержали 248. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 – 8.21 (m, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 5.05 – 4.77 (m, 2H), 4.16 (ddd, J=24.7, 13.6, 4.7 Hz, 1H), 3.99 (ddd, J=17.9, 13.5, 4.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.27 – 3.22 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.71 – 1.60 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 468 (M+1).

Приклад 249 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3'-хлор-2,2'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)тіазол-4-карбоксамід 249

Сполуку, зазначену в заголовку виділили як другий продукт при синтезі Приклада 248. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 – 8.38 (m, 1H), 7.84 – 7.67 (m, 3H), 7.64 – 7.52 (m, 2H), 7.42 (t, J=7.9 Hz, 1H), 5.04 – 4.75 (m, 2H), 4.26 – 4.10 (m, 1H), 4.08 – 3.94 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 562 (M+1).

Приклад 250 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-хлор-3-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 250

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 100), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти

55 пінаколіновий ефір на (2-хлор-3-фторфеніл)боронову кислоту, одержали 250. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 – 8.11 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 5.02 – 4.71 (m, 2H), 4.18 – 3.90 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.34 – 3.18 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.86 – 1.72

(m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 468 (M+1).

Приклад 251 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2'-хлор-3',6'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)тіазол-4-карбоксамід 251

Сполуку, зазначену в заголовку виділили як другий продукт при синтезі Приклада 250. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 1H), 7.80 – 7.53 (m, 6H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 5.02 – 4.77 (m, 2H), 4.25 – 4.06 (m, 1H), 4.05 – 3.92 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.91 – 1.55 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 562 (M+1).

Приклад 252 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 252

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 100), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (1-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)боронову кислоту, одержали 252. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.98 – 4.72 (m, 2H), 4.22 – 4.03 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.30 – 3.17 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.92 – 1.68 (m, 3H), 1.66 – 1.57 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 488 (M+1).

Приклад 253 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-циклопропіл-1-метил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 253

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 100), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на 3-циклопропіл-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-піразол, одержали 253. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.02 – 4.76 (m, 2H), 4.16 – 3.90 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.29 – 3.16 (m, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.02 – 0.90 (m, 2H), 0.89 – 0.80 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 460 (M+1).

Приклад 254 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 254

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-((2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл)карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)боронову кислоту, одержали 254. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 5.00 – 4.73 (m, 2H), 4.16 – 3.89 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (dd, J=25.0, 9.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.90 – 1.71 (m, 3H), 1.66 – 1.58 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 449 (M+1).

Приклад 255 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 255

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-((2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл)карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)боронову кислоту, одержали 255. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 4.96 – 4.76 (m, 2H), 4.16 – 3.89 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.29 – 3.15 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.71 (m, 4H), 1.66 – 1.58 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 449 (M+1).

Приклад 256 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-ізопропіл-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 256

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-((2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл)карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (1-ізопропіл-1H-піразол-4-іл)боронову кислоту, одержали 256. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 5.12 – 4.80 (m, 2H), 4.60 – 4.45 (m, 1H), 4.18 – 3.95 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.38 – 3.26 (m, 1H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 1.83 – 1.56 (m, 5H), 1.44 (d, J=6.7 Hz, 6H). PXMC (ES+) m/z 463 (M+1).

Приклад 257 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 257

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-((2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл)карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 95), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-

боронової кислоти пінаколіновий ефір на (1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)боронову кислоту, одержали 257. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 4.79 (dd, J=10.7, 3.6 Hz, 1H), 4.41 (ddd, J=49.5, 4.9, 2.7 Hz, 1H), 4.26 – 3.94 (m, 2H), 3.76 (d, J=5.4 Hz, 6H), 3.30 – 3.16 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.04 (dq, J=11.8, 4.1 Hz, 1H), 1.81 (dd, J=13.6, 10.0 Hz, 1H), 1.73 – 1.64 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 449 (M+1).

Приклад 258 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 258

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-5-іл]-3-метоксиоксепан-4-іл]карбамату (проміжна сполука 101), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2,3,6-трифторфеніл)боронову кислоту, одержали 258. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (qd, J=9.4, 4.9 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 5.12 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.91 – 3.76 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.32 – 3.21 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.49 – 2.36 (m, 1H), 1.73 – 1.49 (m, 3H), 1.41 (br, 2H). PXMC (ES+) m/z 482 (M+1).

Приклад 259 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 259

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-фтор-4-(трифторметил)феніл)боронову кислоту, одержали 259. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.31 (q, J=9.1, 8.5 Hz, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 5.17 – 4.82 (m, 2H), 4.31 – 4.14 (m, 1H), 4.08 – 3.93 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.51 – 3.37 (m, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 1.98 – 1.81 (m, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 517 (M+1).

Приклад 260 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 260

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2,3,6-трифторфеніл)боронову кислоту, одержали 260. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 3H), 7.39 – 7.27 (m, 1H), 5.03 – 4.83 (m, 2H), 4.16 – 3.90 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.39 (dd, J=7.1, 4.6 Hz, 1H), 2.18 (ddd, J=15.1, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 1.87 (dt, J=14.1, 10.3 Hz, 1H), 1.69 (dtd, J=18.1, 13.8, 11.5, 7.4 Hz, 2H). PXMC (ES+) m/z 485 (M+1).

Приклад 261 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,5-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 261

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2,3,5-трифторфеніл)боронову кислоту, одержали 261. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 7.80 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, J=9.5 Hz, 3H), 5.05 – 4.71 (m, 2H), 4.20 – 3.90 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.69 – 1.64 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 485 (M+1).

Приклад 262 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 262

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 98), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2,3,6-трифторфеніл)боронову кислоту, одержали 262. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 3H), 7.37 – 7.26 (m, 1H), 5.08 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.71 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.46 – 3.33 (m, 1H), 3.33 – 3.21 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 1.76 – 1.63 (m, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 497 (M+1).

Приклад 263 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,5-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 263

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 98), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2,3,5-трифторфеніл)боронову кислоту,

одержали 263. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.68 – 7.54 (m, 4H), 4.96 (dd, $J=8.7$, 3.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, $J=13.1$, 4.2 Hz, 1H), 3.92 (dd, $J=13.2$, 6.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 – 3.64 (m, 1H), 3.46 – 3.41 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 497 (M+1).

5 Приклад 264 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-5-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід 264

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-((2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 98), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-фтор-5-метилфеніл)боронову кислоту, одержали 264. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 (s, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 2H), 7.44 (br, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 5.12 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.53 – 3.44 (m, 1H), 3.34 – 3.23 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.78 – 1.50 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 475 (M+1).

15 Приклад 265 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід 265

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-метоксиоксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 101), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2,6-дифтор-4-метоксифеніл)боронову кислоту, одержали 265. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.08 – 6.97 (m, 2H), 5.11 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.47 – 3.38 (m, 1H), 3.31 – 3.22 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.49 – 2.36 (m, 1H), 1.75 – 1.49 (m, 3H), 1.41 (br, 2H). PXMC (ES+) m/z 494 (M+1).

25 Приклад 266 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-(трифторметокси)феніл)тіазол-4-карбоксамід 266

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-((2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-(трифторметокси)феніл)боронову кислоту, одержали 266. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.28 – 8.20 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 6H), 5.00 – 4.77 (m, 2H), 4.22 – 4.06 (m, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.95 – 1.54 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 515 (M+1).

35 Приклад 267 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-фтор-2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 267

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-((2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (3-фтор-2-(трифторметил)феніл)боронову кислоту, одержали 267. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (s, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 2H), 7.66 – 7.50 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 4.90 (dd, $J=7.6$, 3.8 Hz, 1H), 4.82 – 4.50 (m, 1H), 3.95 – 3.75 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.13 (dd, $J=21.1$, 8.4 Hz, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.79 – 1.51 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 517 (M+1).

40 Приклад 268 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 268

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-((2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-фтор-3-(трифторметил)феніл)боронову кислоту, одержали 268. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.38 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.90 – 7.75 (m, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 5.05 – 4.71 (m, 2H), 4.22 – 4.06 (m, 1H), 4.05 – 3.92 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.34 – 3.21 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.88 – 1.72 (m, 4H), 1.69 – 1.60 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 517 (M+1).

50 Приклад 269 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-6-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід 269

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-((2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 98), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-фтор-6-метилфеніл)боронову кислоту, одержали 269. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 5.05 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.77 – 3.63 (m, 5H), 3.34 – 3.25 (m, 1H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.68 – 1.50 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 475 (M+1).

Приклад 270 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 270

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-((2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-(трифторметил)феніл)боронову кислоту, одержали 270. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 7.88 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (dd, J=6.5, 1.5 Hz, 2H), 7.72 – 7.62 (m, 1H), 7.46 (s, 2H), 4.87 (dd, J=8.5, 3.4 Hz, 1H), 4.82 – 4.60 (m, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.17 (ddt, J=23.0, 9.2, 2.5 Hz, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.86 – 1.54 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 499 (M+1).

Приклад 271 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(циклопент-1-ен-1-іл)тіазол-4-карбоксамід 271

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-((2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на 2-(циклопент-1-ен-1-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan, одержали 271. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35 (br, J=8.5 Hz, 2H), 6.21 – 6.14 (m, 1H), 5.22 – 4.76 (m, 2H), 4.22 – 3.94 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.53 – 3.40 (m, 1H), 2.76 – 2.66 (m, 2H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 3H), 1.84 – 1.67 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 421 (M+1).

Приклад 272 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-циклопентилтіазол-4-карбоксамід 272

До розчину 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(циклопент-1-ен-1-іл)тіазол-4-карбоксаміду (Приклад 271) у метанолі додали 10 % паладій на вугіллі, і суміш перемішували протягом ночі в атмосфері водню. Потім суміш відфільтрували через целіт і сконцентрували під вакуумом. Очищення ВЕРХ дало 272. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.17 – 4.78 (m, 2H), 4.17 – 3.92 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.47 – 3.34 (m, 1H), 3.27 – 3.15 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 2.11 – 1.95 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.82 – 1.57 (m, 9H). PXMC (ES+) m/z 423 (M+1).

Приклад 273 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-6-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід 273

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-((2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-фтор-6-метилфеніл)боронову кислоту, одержали 273. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 5.02 – 4.77 (m, 2H), 4.10 – 3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.98 – 1.75 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 463 (M+1).

Приклад 274 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-5-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід 274

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-((2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-фтор-5-метилфеніл)боронову кислоту, одержали 274. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.41 (br, 2H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.09 – 4.68 (m, 2H), 4.22 – 3.97 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.68 – 1.63 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 463 (M+1).

Приклад 275 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4-(циклопропіл(гідрокси)метил)-2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 275

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на циклопропіл(3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл)метанол (проміжна сполука 140) одержали 275, який виділили у вигляді суміші діастереомерів. PXMC (ES+) m/z 522 (M+1).

Приклад 276 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4-(циклопропіл(метокси)метил)-2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 276

Сполуку, зазначену в заголовку, виділили в якості другої сполуки, утвореної в процесі синтезу приклада 275. PXMC (ES+) m/z 536 (M+1).

Приклад 277 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-

іл)-2-(2,3-дифтор-6-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід 277

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2,3-дифтор-6-метоксифеніл)боронову кислоту, одержали 277. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (t, J=9.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.01 (ddd, J=9.4, 4.0, 1.9 Hz, 1H), 5.02 – 4.76 (m, 2H), 4.18 – 3.93 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.90 – 1.60 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 497 (M+1).

Приклад 278 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-6-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 278

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-фтор-6-(трифторметил)феніл)боронову кислоту, одержали 278. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.85 – 7.69 (m, 4H), 7.47 (s, 2H), 5.03 – 4.74 (m, 2H), 4.00 – 3.86 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.13 (ddt, J=14.4, 6.1, 2.8 Hz, 1H), 2.01 – 1.61 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 517 (M+1).

Приклад 279 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-6-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 279

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 98), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-фтор-6-(трифторметил)феніл)боронову кислоту, одержали 279. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 – 7.68 (m, 3H), 7.47 (s, 2H), 5.03 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.71 – 3.52 (m, 5H), 3.29 – 3.13 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 1.63 – 1.47 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 529 (M+1).

Приклад 280 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-хлор-6-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 280

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 98), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-хлор-6-фторфеніл)боронову кислоту, одержали 280. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 4H), 7.40 (ddd, J=9.6, 8.2, 1.4 Hz, 1H), 5.06 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J=2.8 Hz, 5H), 3.33 – 3.17 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.66 – 1.49 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 495 (M+1).

Приклад 281 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 281

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 98), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-хлор-5-фторфеніл)боронову кислоту, одержали 281. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.12 (dd, J=6.4, 2.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 – 7.39 (m, 4H), 5.07 (dd, J=7.0, 4.5 Hz, 1H), 3.99 – 3.84 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.52 – 3.43 (m, 1H), 3.33 – 3.24 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 1.82 – 1.52 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 495 (M+1).

Приклад 282 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 282

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 95), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол (проміжна сполука 149), одержали 282. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 4.78 (dd, J=10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.54 – 4.27 (m, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95 (dd, J=14.9, 3.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.29 – 3.14 (m, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 3H), 1.73 – 1.63 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 503 (M+1).

Приклад 283 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 283

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6R)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-

4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 88), і замінивши 3,6-дигідро-2Н-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол (проміжна сполука 149), одержали 283. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.99 – 4.67 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.08 – 3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.30 – 3.16 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.90 – 1.67 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 488 (M+1).

Приклад 284 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(2-хлор-6-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 284

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1Н-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2Н-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-хлор-6-фторфеніл)боронову кислоту, одержали 284. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (td, J=8.3, 6.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 4.77 (dd, J=10.9, 3.7 Hz, 1H), 4.38 – 4.17 (m, 1H), 4.17 – 4.03 (m, 1H), 4.02 – 3.83 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.23 – 3.09 (m, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 468 (M+1).

Приклад 285 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(3-етокси-2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 285

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1Н-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2Н-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (3-етокси-2,6-дифторфеніл)боронову кислоту, одержали 285. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39 (td, J=9.3, 5.2 Hz, 1H), 7.24 (td, J=9.6, 1.9 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=11.0, 3.6 Hz, 1H), 4.49 – 4.25 (m, 1H), 4.16 (q, J=6.9 Hz, 3H), 4.08 – 3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.29 – 3.18 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.36 (t, J=6.9 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 496 (M+1).

Приклад 286 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(5-фтор-1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 286

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1Н-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2Н-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на 5-фтор-1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (проміжна сполука 150), одержали 286. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.82 (dd, J=10.7, 3.6 Hz, 1H), 4.39 (ddt, J=49.2, 6.4, 2.8 Hz, 1H), 4.24 – 3.94 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.25 – 3.12 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.92 – 1.56 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 452 (M+1).

Приклад 287 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-4-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід 287

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1Н-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2-фтор-4-метоксифеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 105), одержали 287. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.42 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.21 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.15 – 7.00 (m, 2H), 5.00 – 4.80 (m, 2H), 4.22 – 3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.65 (d, J=15.7 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 464 (M+1).

Приклад 288 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід 288

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1Н-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 104), одержали 288. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 4.99 – 4.81 (m, 2H), 4.16 – 3.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.92 – 1.67 (m, 2H), 1.62 (d, J=14.4 Hz, 1H). PXMC (ES+) m/z 482 (M+1).

Приклад 289 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-5-фторпіколінамід 289

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1Н-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову

кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (проміжна сполука 134), одержали 289. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.31 – 8.24 (m, 1H), 8.21 – 8.09 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.40 (d, J=10.5 Hz, 2H), 4.91 (dd, J=8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.91 – 3.79 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.08 (dd, J=23.4, 9.4 Hz, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.87 – 1.74 (m, 1H), 1.71 – 1.53 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 522 (M+1).

Приклад 290 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксициклобутил)феніл)-5-фторпіколінамід 290

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксициклобутил)феніл)-5-фторпіколінову кислоту (проміжна сполука 135), одержали 290. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.31 – 8.23 (m, 1H), 8.23 – 8.13 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.42 (dd, J=9.6, 3.6 Hz, 2H), 4.90 (dd, J=9.2, 3.5 Hz, 1H), 4.67 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 2H), 3.76 – 3.70 (m, 3H), 3.11 (dd, J=23.9, 9.5 Hz, 1H), 2.32 (q, J=9.9 Hz, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.54 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 534 (M+1).

Приклад 291 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 291

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(5-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 132), одержали 291. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.29 (dd, J=6.5, 2.7 Hz, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 7.08 – 6.53 (m, 1H), 4.85 (dd, J=9.9, 4.1 Hz, 1H), 4.51 – 4.31 (m, 1H), 4.29 – 3.93 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 1.93 – 1.79 (m, 1H), 1.78 – 1.62 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 483 (M+1).

Приклад 292 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-5-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід 292

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2-фтор-5-метилфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 133), одержали 292. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 4.86 (dd, J=10.2, 3.8 Hz, 1H), 4.54 – 4.36 (m, 1H), 4.34 – 4.18 (m, 1H), 4.15 – 3.96 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.88 – 1.65 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 463 (M+1).

Приклад 293 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-4-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід 293

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2-фтор-4-метоксифеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 105), одержали 293. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.44 – 8.34 (m, 2H), 7.88 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 7.02 – 6.91 (m, 3H), 6.67 – 6.58 (m, 2H), 4.87 (dd, J=10.5, 3.6 Hz, 1H), 4.58 – 4.39 (m, 1H), 4.38 – 4.23 (m, 1H), 4.18 – 3.99 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 1.88 – 1.67 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 464 (M+1).

Приклад 294 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксиетил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 294

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксиетил)феніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 109), одержали 294 у вигляді суміші діастереомерів. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 5.57 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.86 – 4.75 (m, 2H), 4.41 – 4.23 (m, 1H), 4.23 – 3.92 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 4H), 1.35 (d, J=6.5 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 496 (M+1).

Приклад 295 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксициклобутил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 295

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову

кислоту на 2-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксициклобутил)феніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 110), одержали 295. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.01 – 6.57 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.82 (dd, J=10.9, 3.5 Hz, 1H), 4.42 (d, J=46.7 Hz, 1H), 4.27 – 3.93 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.46 – 2.38 (m, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 2.11 – 1.92 (m, 2H), 1.87 – 1.67 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 522 (M+1).

Приклад 296 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід 296

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 104), одержали 296. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 2H), 4.80 (dd, J=10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.25 (m, 1H), 4.22 – 3.91 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.88 – 1.75 (m, 1H), 1.67 (q, J=9.0, 7.7 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 482 (M+1).

Приклад 297 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)тіазол-4-карбоксамід 297

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2,6-дифтор-4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 111) одержали 297. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.80 (dd, J=10.9, 3.6 Hz, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 1H), 4.08 – 3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 4H), 1.46 (s, 6H). PXMC (ES+) m/z 510 (M+1).

Приклад 298 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-(дифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 298

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2-(дифторметил)феніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 112), одержали 298. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 – 7.80 (m, 3H), 7.76 – 7.67 (m, 3H), 4.78 (dd, J=10.8, 3.8 Hz, 1H), 4.48 – 4.29 (m, 1H), 4.20 – 3.89 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 466 (M+1).

Приклад 299 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-бromo-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 299

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(5-бromo-2-фторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 129), одержали 299. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.65 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (dd, J=11.0, 8.9 Hz, 1H), 4.86 (dd, J=10.0, 3.9 Hz, 1H), 4.59 – 4.42 (m, 1H), 4.31 – 3.97 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 512 (M+1).

Приклад 300 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-фторпіридин-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 300

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(3-фторпіридин-4-іл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 113) одержали 300. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (s, 1H), 8.86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (dd, J=5.0, 1.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J=6.5, 5.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 4.98 – 4.79 (m, 2H), 4.43 (dd, J=23.7, 15.4 Hz, 1H), 4.27 – 4.09 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 – 3.54 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.03 – 1.83 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 435 (M+1).

Приклад 301 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,5-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 301

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2,5-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 114), одержали

301. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.27 – 8.20 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 1H), 4.85 (dd, $J=10.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.51 – 4.35 (m, 1H), 4.31 – 4.18 (m, 1H), 4.13 – 3.95 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 452 (M+1).

5 Приклад 302 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 302

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(5-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 115) одержали 302. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (dd, $J=6.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.55 (dd, $J=10.8, 8.9$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J=10.3, 3.9$ Hz, 1H), 4.60 – 4.44 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.13 – 3.98 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 468 (M+1).

15 Приклад 303 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід 303

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 116), одержали 303. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 4.83 (dd, $J=10.4, 3.7$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J=50.8, 6.9$ Hz, 1H), 4.30 – 4.17 (m, 1H), 4.15 – 3.97 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.89 – 1.72 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 466 (M+1).

25 Приклад 304 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-1-гідроксиетил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 304

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на (R)-2-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксиетил)феніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 117), одержали 304. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (d, $J=10.1$ Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.86 – 4.77 (m, 2H), 4.67 – 4.47 (m, 1H), 4.30 – 3.97 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.93 – 1.75 (m, 3H), 1.37 (d, $J=6.5$ Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 496 (M+1).

35 Приклад 305 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-((S)-1-гідроксиетил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 305

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на (S)-2-(2,6-дифтор-4-(1-гідроксиетил)феніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 118), одержали 305. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.30 (d, $J=10.1$ Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.87 – 4.77 (m, 2H), 4.68 – 4.49 (m, 1H), 4.29 – 3.99 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.92 – 1.73 (m, 3H), 1.37 (d, $J=6.5$ Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 496 (M+1).

45 Приклад 306 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 306

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 119), одержали 306. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28 – 8.21 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 4.88 (dd, $J=10.5, 3.5$ Hz, 1H), 4.67 – 4.49 (m, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 1H), 4.20 – 4.03 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.91 – 1.73 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 452 (M+1).

55 Приклад 307 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-етил-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 307

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(5-етил-2-фторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 120),

одержали 307. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (dd, J=7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 2H), 4.88 (dd, J=10.2, 4.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.33 (m, 1H), 4.30 – 4.17 (m, 1H), 4.15 – 3.95 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.71 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.63 (m, 2H), 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 462 (M+1).

5 Приклад 308 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 308

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(3-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 121), одержали 308. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 – 8.39 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 4.88 (dd, J=10.4, 3.5 Hz, 1H), 4.63 – 4.47 (m, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 1H), 4.20 – 4.03 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.43 – 3.37 (m, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.91 – 1.70 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 468 (M+1).

15 Приклад 309 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-хлор-3-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 309

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2-хлор-3-фторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 122), одержали 309. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.33 – 8.27 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 4.86 (dd, J=10.7, 3.7 Hz, 1H), 4.54 – 4.34 (m, 1H), 4.27 (ddd, J=22.1, 15.0, 1.5 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J=39.0, 15.0, 3.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 468 (M+1).

25 Приклад 310 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-циклопропіл-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 310

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(5-циклопропіл-2-фторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 123), одержали 310. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (dd, J=7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.33 (dd, J=11.2, 8.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 4.86 (dd, J=10.2, 4.0 Hz, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 1H), 4.12 – 3.94 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 2H), 1.96 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.61 (m, 4H), 1.04 – 0.94 (m, 2H), 0.80 – 0.71 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 474 (M+1).

35 Приклад 311 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 311

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 124), одержали 311. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.97 – 7.93 (m, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 4H), 4.78 (dd, J=10.9, 3.7 Hz, 1H), 4.37 – 4.19 (m, 1H), 4.14 – 4.02 (m, 1H), 4.02 – 3.84 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 484 (M+1).

45 Приклад 312 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід 312

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2,6-дифтор-4-метилфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 126), одержали 312. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.18 (dd, J=10.3, 1.2 Hz, 2H), 4.81 (dd, J=10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.43 – 4.27 (m, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 1H), 4.08 – 3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.24 – 3.17 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.99 – 1.76 (m, 3H), 1.73 – 1.62 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 466 (M+1).

55 Приклад 313 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 313

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову

кислоту на 2-(4-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 127), одержали 313. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (dd, J=11.3, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.88 (dd, J=10.3, 3.5 Hz, 1H), 4.64 – 4.46 (m, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 1H), 4.20 – 3.99 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.90 – 1.67 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 468 (M+1).

Приклад 314 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(6-трифторметил)піридин-2-іл)тіазол-4-карбоксамід 314

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(6-трифторметил)піридин-2-іл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 130), одержали 314. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.84 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.04 (dd, J=5.1, 0.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.80 (dd, J=10.7, 3.8 Hz, 1H), 4.35 – 4.17 (m, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 1H), 4.02 – 3.85 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 1H), 1.71 – 1.54 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 485 (M+1).

Приклад 315 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-6-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід 315

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2-фтор-6-метилфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 128), одержали 315. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 – 7.38 (m, 1H), 7.24 (dd, J=10.0, 8.0 Hz, 2H), 4.79 (dd, J=11.1, 3.6 Hz, 1H), 4.52 – 4.27 (m, 1H), 4.22 – 3.87 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 1H), 1.71 (td, J=8.5, 7.7, 3.1 Hz, 2H). PXMC (ES+) m/z 448 (M+1).

Приклад 316 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-4-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід 316

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2-фтор-4-метилфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 131), одержали 316. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 2H), 4.87 (dd, J=10.6, 3.6 Hz, 1H), 4.57 – 4.39 (m, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 4.19 – 4.01 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 448 (M+1).

Приклад 317 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 317

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (Приклад 7), одержали 317. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.30 (td, J=7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48 – 7.26 (m, 5H), 7.02 – 6.56 (m, 1H), 4.84 (dd, J=10.6, 3.5 Hz, 1H), 4.58 – 4.39 (m, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 1H), 4.20 – 3.98 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.09 – 1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.67 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 449 (M+1).

Приклад 318 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 318

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (див. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 1758), одержали 318. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 – 8.28 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 2H), 5.02 – 4.81 (m, 2H), 4.24 – 4.09 (m, 1H), 4.09 – 3.92 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.87 – 1.74 (m, 2H), 1.66 (d, J=13.1 Hz, 1H). PXMC (ES+) m/z 434 (M+1).

Приклад 319 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 319

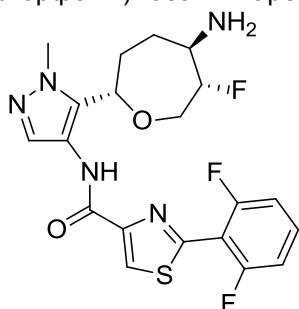
Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3R, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 24), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову

кислоту на 2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (див. US2012/225061), одержали 319. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 – 7.59 (m, 1H), 7.38 (t, J=8.9 Hz, 2H), 5.03 – 4.81 (m, 2H), 4.19 – 3.88 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.24 – 2.10 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.65 (d, J=14.0 Hz, 1H). PXMC (ES+) m/z 452 (M+1).

5 Приклад 320 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-фенілтіазол-4-карбоксамід 320

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-фенілтіазол-4-карбонову кислоту (Приклад 6), одержали 320. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.50 – 7.34 (m, 4H), 7.01 – 6.59 (m, 1H), 4.83 (dd, J=10.7, 3.5 Hz, 1H), 4.57 – 4.39 (m, 1H), 4.37 – 3.99 (m, 2H), 3.80 – 3.70 (m, 3H), 2.04 (d, J=13.7 Hz, 1H), 2.00 – 1.66 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 431 (M+1).

15 Приклад 321 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 321



Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (див. US2012/225061), одержали 321. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 – 9.85 (m, 1H), 8.63 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.33 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.81 (dd, J=10.9, 3.5 Hz, 1H), 4.44 – 4.24 (m, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 1H), 3.99 (ddd, J=37.2, 14.8, 3.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 452 (M+1).

25 Приклад 322 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 322

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (див. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 1758), одержали 322. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 – 8.44 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.51 – 7.37 (m, 2H), 4.88 (dd, J=10.6, 3.6 Hz, 1H), 4.57 – 4.39 (m, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 4.20 – 3.99 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.75 (d, J=9.6 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 434 (M+1).

35 Приклад 323 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 323

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбонову кислоту (Приклад 19), одержали 323. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 7.87 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 3H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.43 (s, 2H), 4.74 (dd, J=11.0, 3.4 Hz, 1H), 4.50 – 4.30 (m, 1H), 4.19 – 3.89 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.91 – 1.79 (m, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 499 (M+1).

45 Приклад 324 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 324

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (Приклад 25), одержали 324. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.07 (dd, J=8.3, 6.5 Hz,

1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 4.87 – 4.80 (m, 1H), 4.56 – 4.38 (m, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 1H), 4.16 – 3.99 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.87 – 1.66 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 467 (M+1).

5 Приклад 325 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,4-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 325

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2,4-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (див. US2008/76771), одержали 325. 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 (s, 1H), 8.56 – 8.46 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 4.87 (dd, J=10.4, 3.5 Hz, 1H), 4.57 – 4.38 (m, 1H), 4.38 – 4.23 (m, 1H), 4.18 – 3.98 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 1.88 – 1.66 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 452 (M+1).

Приклад 326 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піридин-2-іл)тіазол-4-карбоксамід 326

15 Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(піридин-2-іл)тіазол-4-карбонову кислоту (див. Tetrahedron 2011, 67, 267), одержали 326. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.70 – 8.65 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 20 – 8.30 (m, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 4.94 – 4.88 (m, 1H), 4.84 – 4.67 (m, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 1H), 4.24 – 4.07 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 – 3.47 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.96 – 1.78 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 417 (M+1).

Приклад 327 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-фенілтіазол-4-карбоксамід 327

25 Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(піридин-2-іл)тіазол-4-карбонову кислоту (див. J. Med. Chem. (2005), 48:2584), одержали 327. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 2H), 7.88 30 (s, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 3H), 4.88 (dd, J=10.5, 3.6 Hz, 1H), 4.64 – 4.46 (m, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 1H), 4.21 – 4.01 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 1.91 – 1.70 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 416 (M+1).

Приклад 328 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-хлор-6-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 328

35 Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамойл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 95), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-хлор-6-фторфеніл)боронову кислоту, одержали 328. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 40 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.00 – 6.60 (m, 2H), 4.74 (dd, J=11.1, 3.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.23 (m, 1H), 4.16 – 3.86 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 1H), 1.69 (d, J=9.1 Hz, 2H). PXMC (ES+) m/z 483 (M+1).

Приклад 329 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-хлор-6-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 329

45 Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамойл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 95), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-хлор-6-(трифторметил)феніл)боронову кислоту, одержали 329. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.59 – 8.53 (m, 1H), 7.99 – 7.96 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.61 (s, 2H), 4.85 (dd, J=10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.57 – 4.39 (m, 1H), 50 4.37 – 4.24 (m, 1H), 4.16 – 3.97 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.89 – 1.67 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 433 (M+1).

Приклад 330 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-6-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід 330

55 Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамойл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 95), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-фтор-6-метилфеніл)боронову кислоту, одержали 330. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.21 – 7.11 (m, 60 2H), 4.74 (dd, J=11.0, 3.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.17 (m, 2H), 4.16 – 4.03 (m, 1H), 4.03 – 3.85 (m, 1H), 3.76

(s, 3H), 3.20 – 3.09 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 463 (M+1).

Приклад 331 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-6-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 331

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 95), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-фтор-6-(трифторметил)феніл)боронову кислоту, одержали 331. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 7.81 – 7.68 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 4.78 – 4.68 (m, 1H), 4.45 – 4.26 (m, 1H), 4.14 – 3.86 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 517 (M+1).

Приклад 332 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 332

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 95), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2,3,6-трифторфеніл)боронову кислоту, одержали 332. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 3H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 4.79 (dd, J=10.7, 3.5 Hz, 1H), 4.46 – 4.29 (m, 2H), 4.24 – 4.11 (m, 1H), 4.09 – 3.92 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 1.74 – 1.66 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 485 (M+1).

Приклад 333 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(циклопент-1-ен-1-іл)тіазол-4-карбоксамід 333

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 95) і замінивши кислоти 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової пінаколіновий ефір на 2-(циклопент-1-ен-1-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan, одержали 333. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 6.20 – 6.15 (m, 1H), 4.80 (dd, J=10.4, 3.7 Hz, 1H), 4.50 – 4.29 (m, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 1H), 4.12 – 3.95 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.79 – 2.69 (m, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.81 – 1.66 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 421 (M+1).

Приклад 334 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-циклопентилтіазол-4-карбоксамід 334

До розчину 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(циклопент-1-ен-1-іл)тіазол-4-карбоксаміду (Приклад 333) в метанолі додали 10 % паладій на вугіллі, і суміш перемішували в атмосфері водню протягом ночі. Після фільтрації і вакуумної концентрації, очищення за допомогою ВЕРХ дало сполуку, зазначену в заголовку. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 4.83 – 4.74 (m, 1H), 4.48 – 4.30 (m, 1H), 4.26 – 4.12 (m, 1H), 4.11 – 3.91 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.07 – 1.97 (m, 3H), 1.88 – 1.52 (m, 11H). PXMC (ES+) m/z 423 (M+1).

Приклад 335 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-(дифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 335

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 95), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-(дифторметил)феніл)боронову кислоту, одержали 335. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.09 – 7.80 (m, 1H), 7.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 4.75 (dd, J=10.6, 3.8 Hz, 1H), 4.42 – 4.26 (m, 1H), 4.19 – 4.07 (m, 1H), 4.04 – 3.87 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.21 – 3.08 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.74 – 1.58 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 481 (M+1).

Приклад 336 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-фтор-2-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 336

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бromo-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамоїл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 95), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (3-фтор-2-(трифторметил)феніл)боронову кислоту, одержали 336. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.54 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 4.81 – 4.73 (m, 1H), 4.63 – 4.44 (m, 1H), 4.22 – 4.10 (m, 1H), 4.08 – 3.91 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 517 (M+1).

Приклад 337 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-

іл)-2-(2-хлор-3-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 337

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамойл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 95), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2-хлор-3-фторфеніл)боронову кислоту, одержали 337. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (s, 1H), 8.20 – 8.12 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 4.82 (dd, J=10.7, 3.6 Hz, 1H), 4.53 – 4.36 (m, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 1H), 4.14 – 3.98 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.88 – 1.66 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 483 (M+1).

Приклад 338 5-аміно-N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-хлор-2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 338

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутилN-[2-бромо-4-[[5-[(2S, 5R, 6S)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]карбамойл]тіазол-5-іл]карбамату (проміжна сполука 95), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (3-хлор-2-фторфеніл)боронову кислоту, одержали 338. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.47 – 8.06 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.30 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.83 (dd, J=10.5, 3.6 Hz, 1H), 4.58 – 4.37 (m, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 1H), 4.18 – 3.97 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.89 – 1.60 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 483 (M+1).

Приклад 339 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(3-метоксиоксетан-3-іл)феніл)тіазол-4-карбоксамід 339

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-фтороксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 99), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на 2-(2,6-дифтор-4-(3-метоксиоксетан-3-іл)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (US2012/225062), одержали 339. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 4.82-4.79 (m, 5H), 4.37-3.93 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.24-3.17 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.07-1.67 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 538 (M+1).

Приклад 340 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-(3-фтороксетан-3-іл)феніл)тіазол-4-карбоксамід 340

Слідуючи методиці для приклада 111 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-3-фтор-7-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-іл)оксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 80), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2,6-дифтор-4-(3-фтороксетан-3-іл)феніл)тіазол-4-карбонову кислоту (проміжна сполука 151), одержали 340. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 5.21-5.16 (m, 2H), 4.86-4.81 (m, 2H), 4.63-4.45 (m, 3H), 4.05-3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 526 (M+1).

Приклад 341 N-(5-((2R, 4R, 5S, 6R)-4-аміно-5-гідрокси-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 341

Слідуючи методиці для приклада 111 (стадія нітровідновлення не обов'язкова) з використанням як початкової речовини трет-бутил((2R*,3S*,4R*,6R*)-6-(4-аміно-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-гідрокси-2,3-диметилтетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамату (проміжна сполука 152), і замінивши 5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (див. US2012/225061), розділення енантіомерів перед Вос депротекцією (HKX; Chiralpak IC) дало 341. Примітка: абсолютна стереохімія є довільною. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 4.82-4.79 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.47-3.45 (d, 1H), 2.99-2.98 (s, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 4H), 1.50-1.10 (m, 3H), 1.09 (s, 3H). PXMC (ES+) m/z 464 (M+1).

Приклад 342 N-(5-((2S, 4S, 5R, 6S)-4-аміно-5-гідрокси-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 342

Слідуючи методиці Приклада 341, також одержали 342 (абсолютна стереохімія є довільною). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 4.82-4.79 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.47-3.45 (d, 1H), 2.96-2.95 (s, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 4H), 1.54-1.52 (m, 3H), 1.02 (s, 3H). PXMC (ES+) m/z 464 (M+1).

Приклад 343 N-(5-((2R, 4R, 5S, 6R)-4-аміно-5-гідрокси-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід 343

Слідуючи методиці для приклада 341, замінивши 2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінову кислоту (див. US2012/225061), розділення енантіомерів перед Вос депротекцією (HKX; Chiralpak IC) дало 343. Примітка: абсолютна стереохімія є довільною. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.10 (s, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 4.78-4.75 (m, 1H), 3.79-3.78 (m, 3H), 3.37-

3.34 (m, 1H), 2.81-2.79 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 4H), 0.94-0.93 (m, 3H), 0.79 (s, 3H). PXMC (ES+) m/z 476 (M+1).

Приклад 344 N-(5-((2S, 4S, 5R, 6S)-4-аміно-5-гідрокси-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід 344

5 Слідуючи методиці Приклада 343, також одержали 344 (абсолютна стереохімія є довільною). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.09 (s, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 4.78-4.76 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.37-3.36 (m, 1H), 2.83-2.81 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 4H), 0.94-0.93 (m, 3H), 0.80 (s, 3H). PXMC (ES+) m/z 476 (M+1).

10 Приклад 345 5-аміно-N-(5-((2R, 4R, 5S, 6R)-4-аміно-5-гідрокси-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 345

Слідуючи методиці для приклада 341, замінивши 2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту на 5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбонову кислоту (Приклад 8), розділення енантіомерів перед Вос депротекцією (HKX; Chiralpak AD-H) дало 345. Примітка: абсолютна стереохімія є довільною. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 7.90-7.89 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.74-2.72 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.46-1.44 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 1H), 1.02 (d, J=7Hz, 3H), 0.80 (s, 3H). PXMC (ES+) m/z 479 (M+1).

Приклад 346 5-аміно-N-(5-((2S, 4S, 5R, 6S)-4-аміно-5-гідрокси-5,6-диметилтетрагідро-2H-піран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 346

20 Слідуючи методиці Приклада 345 також одержали 346 (абсолютна стереохімія є довільною). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 7.90-7.89 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.74-2.72 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.46-1.44 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 1H), 1.02 (d, J=7Hz, 3H), 0.80 (s, 3H). PXMC (ES+) m/z 479 (M+1).

25 Приклад 347 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 347

Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-метоксиоксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 102), і замінивши 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти пінаколіновий ефір на (2,6-дифторфеніл)боронову кислоту, одержали 347. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 5.11-5.09 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.43-2.37 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 464 (M+1).

Приклад 348 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-метилпіридин-2-іл)тіазол-4-карбоксамід 348

35 Слідуючи методиці для приклада 101 з використанням як початкової речовини трет-бутил((3S, 4R, 7S)-7-(4-(2-бромтіазол-4-карбоксамідо)-1-метил-1H-піразол-5-іл)-3-метоксиоксепан-4-іл)карбамату (проміжна сполука 102), і замінивши кислоти 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової пінаколіновий ефір на (3-метилпіридин-2-іл)бороноову кислоту, одержали 348. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (s, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 5.03-5.00 (m, 1H), 4.04-3.93 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.98-1.70 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 443 (M+1).

Приклад 349 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-хлор-5-фторпіридин-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 349

45 Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 349. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.83 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.56 (s, 2H). PXMC (ES+) m/z 469.1 (M+1).

Приклад 350 N-(5-((2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-гідроксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 350

50 Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 350. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 5.03-5.00 (m, 1H), 4.79 (bs, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 450.1 (M+1)

55 Приклад 351 N-(5-((2R, 5S, 6S)-5-аміно-6-гідроксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 351

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 351. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.07 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.71 (bs, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.85-3.84 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.80-1.58 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 450.1 (M+1)

60 Приклад 352 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-гідроксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-

(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 352

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 352. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.73-7.34 (m, 4H), 4.82-4.79 (d, 2H), 3.84-3.75 (m, 6H), 2.81-2.77 (s, 1H), 2.05-1.51 (m, 6H). PXMC (ES+) m/z 450.1 (M+1)

5 Приклад 353 N-(5-((2R, 5S, 6R)-5-аміно-6-гідроксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 353

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 353. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.74-7.34 (m, 4H), 4.82-4.74 (m, 2H), 3.84-3.76 (m, 6H), 2.80-2.76 (s, 1H), 2.05-1.48 (m, 6H). PXMC (ES+) m/z 450.1 (M+1)

10 Приклад 354 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4-(диметилкарбамоїл)-2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 354

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 354. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.49 – 4.32 (m, 2H), 4.02 – 3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.53-3.46 (m, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 523.2 (M+1)

15 Приклад 355 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-метилфеніл)тіазол-4-карбоксамід 355

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 355. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.92 (d, J=8Hz, 2H), 4.99-4.97 (m, 1H), 4.15 (dd, J=3.2Hz, 10.4Hz, 1H), 3.94 (dd, J=6.4Hz, 4Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.90 – 1.87 (m, 1H), 1.87 – 1.85 (m, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 478.1 (M+1)

Приклад 356 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-5-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід 356

25 Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 356. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 4.83 – 4.81 (dd, J=8.0, 2.8Hz, 1H), 4.44 – 4.33 (dm, J=38.8 Hz, 1H), 4.22 – 3.95 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.13 – 2.10 (m, 1H), 1.94 – 1.66 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 464.1 (M+1)

30 Приклад 357 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід 357

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 357. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.68 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.50 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 4.63-4.41 (m, 3H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.10 – 2.07 (m, 2H), 1.88 – 1.72 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 1H). PXMC (ES+) m/z 446.2 (M+1)

35 Приклад 358 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4-циклопропіл-2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 358

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 358. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.75 (d, J=10.1 Hz, 2H), 4.70 – 4.52 (m, 1H), 4.50 – 4.28 (m, 2H), 3.97 (ddd, J=33.0, 14.6, 4.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.49 (dt, J=17.0, 8.6 Hz, 1H), 2.07 (dd, J=10.9, 6.4 Hz, 3H), 1.99 – 1.64 (m, 4H), 1.35 – 0.98 (m, 2H), 0.92 – 0.68 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 492.2 (M+1)

40 Приклад 359 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(4-хлор-2-фторфеніл)-5-фторпіколінамід 359

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 359. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 4.84-4.82 (m, 1H), 4.34-3.93 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 480.1 (M+1)

Приклад 360 N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифтор-3-метилсульфоніл-феніл)тіазол-4-карбоксамід 360

50 Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 360. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.09 (ddd, J=9.2, 8.0, 5.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (t, J=9.3 Hz, 1H), 4.83 (dd, J=10.5, 3.8 Hz, 1H), 4.39 – 4.24 (m, 1H), 4.22 – 4.10 (m, 1H), 4.05 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 530.11 (M+1)

Приклад 361 N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2-фтор-3-метил-феніл)тіазол-4-карбоксамід 361

55 Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 361. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.46 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.87 (dd, J=10.7, 3.6 Hz, 1H), 4.60 – 4.37 (m, 1H), 4.31 (dd, J=22.4, 14.9 Hz, 1H), 4.20 – 3.95 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.39 – 3.29 (m, 1H), 2.36 (d, J=2.2 Hz, 3H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.91 – 1.68 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 448.2 (M+1)

60 Приклад 362 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-

фтор-3-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід 362

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 362. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 4.64-4.55 (m, 3H), 4.20-3.97 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.64-3.60 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.55 (s, 2H). PXMC (ES+) m/z 464.1 (M+1)

Приклад 363 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-циклопропіл-2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 363

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 363. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.07 – 6.86 (m, 2H), 4.66 – 4.53 (m, 1H), 4.42 (dd, J=13.6, 6.7 Hz, 1H), 3.97 (ddd, J=32.6, 14.6, 4.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (dt, J=18.0, 9.0 Hz, 1H), 2.19 – 2.00 (m, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 1H), 1.07 – 0.96 (m, 2H), 0.73 (q, J=5.2 Hz, 2H). PXMC (ES+) m/z 492.2 (M+1)

Приклад 364 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,4,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід 364

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 364. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.92 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.48 – 7.45 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.82 – 4.79 (m, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.21 – 3.19 (m, 1H), 2.07 – 2.03 (m, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 470.1 (M+1)

Приклад 365 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифтор-4-((S)-1-гідроксиетил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 365

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 365. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.89 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 – 8.18 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 5.63 – 5.50 (m, 1H), 5.10 – 5.00 (m, 1H), 4.89 (dd, J=10.4, 3.7 Hz, 1H), 4.58 – 4.41 (m, 1H), 4.39 – 4.26 (m, 1H), 4.18 – 4.00 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.89 – 1.68 (m, 5H), 1.39 (d, J=6.5 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 496.2 (M+1). Примітка: бензологідроксильна стереохімія є довільною.

Приклад 366 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифтор-4-((R)-1-гідроксиетил)феніл)тіазол-4-карбоксамід 366

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 366. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 5.58 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.10 – 5.00 (m, 1H), 4.89 (dd, J=10.5, 3.7 Hz, 1H), 4.60 – 4.41 (m, 1H), 4.39 – 4.24 (m, 1H), 4.19 – 3.99 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.89 – 1.67 (m, 5H), 1.39 (d, J=6.5 Hz, 3H). PXMC (ES+) m/z 496.2 (M+1). Примітка: бензологідроксильна стереохімія є довільною.

Приклад 367 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-ізобутирилфеніл)тіазол-4-карбоксамід 367

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 367. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.61-4.33 (m, 3H), 4.06-3.93 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.51-3.44 (s, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.85 – 1.85 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.26 (d, J=7.0 Hz, 6H). PXMC (ES+) m/z 522.2 (M+1)

Приклад 368 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-метоксиоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-3-метоксифеніл)тіазол-4-карбоксамід 368

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 368. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.13 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 5.11 (t, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.30-3.29 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.46-2.41 (m, 1H), 1.71-1.52 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 494.2 (M+1)

Приклад 369 N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2-фтор-6-метил-феніл)-5-метил-тіазол-4-карбоксамід 369

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 369. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.75 – 9.64 (s, 1H), 7.80 – 7.75 (s, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 4.82 – 4.74 (dd, J=10.9, 3.5 Hz, 1H), 4.41 – 4.23 (m, 1H), 4.17 – 4.04 (m, 1H), 4.03 – 3.86 (ddd, J=37.7, 15.0, 3.4 Hz, 1H), 3.79 – 3.74 (s, 3H), 3.23 – 3.07 (m, 1H), 2.88 – 2.83 (s, 3H), 2.43 – 2.39 (s, 3H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.91 – 1.75 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.73 – 1.62 (s, 2H). PXMC (ES+) m/z 462.2 (M+1)

Приклад 370 N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)-5-метил-тіазол-4-карбоксамід 370

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 370. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.91 – 9.85 (s, 1H), 7.88 – 7.83 (s, 1H), 7.67 – 7.57 (tt, J=8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 2H), 4.85 – 4.78 (dd, J=10.7, 3.5 Hz, 1H), 4.51 – 4.31 (m, 1H), 4.25 – 4.11 (m, 1H), 4.10 – 3.93 (ddd, J=37.0, 14.9, 3.6 Hz, 1H), 3.79 – 3.72 (s, 3H), 3.35 – 3.23 (m, 1H), 2.88 – 2.83 (s, 3H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.87 – 1.66 (m, 3H). PXMC (ES+) m/z 466.2 (M+1)

Приклад 371 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-((S)-тетрагідрофуран-2-іл)феніл)тіазол-4-карбоксамід 371

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 371. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.71 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.08 (d, $J=3.0$ Hz, 2H), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.61-4.44 (m, 3H), 4.14-3.98 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.52-3.50 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.12-1.80 (m, 7H), 1.27-1.23 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 522.2 (M+1). Примітка: бензол-ТГФ стереохімія є довільною.

5 Приклад 372 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4,5-диметил-1H-піразол-3-іл)тіазол-4-карбоксамід 372

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 372. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.87 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.84 – 4.81 (dd, $J=8.4$, 3.2, 1H), 4.46 – 4.33 (dm, $J=44.0$ Hz, 1H), 4.19 – 3.99 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 – 2.06 (m, 1H), 1.91 – 1.62 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 434.2 (M+1)

10 Приклад 373 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-іл)тіазол-4-карбоксамід 373

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 373. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.84 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.83 (dd, $J=4.0$, 11.0 Hz, 1H), 4.44-4.18 (m, 1H), 4.11-4.00 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.94-2.78 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 4H), 1.58-1.57 (m, 2H), 1.01 (s, 6H). PXMC (ES+) m/z 488.2 (M+1)

Приклад 374 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-3-іл)тіазол-4-карбоксамід 374

20 Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 374. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.89 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.44-4.01 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.08-1.88 (m, 4H), 1.87-1.76 (m, 4H), 1.30 (s, 1H). PXMC (ES+) m/z 460.2 (M+1)

Приклад 375 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(4-хлор-2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід 375

25 Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 375. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.24 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.86 – 4.84 (m, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 1H), 4.05-3.88 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.08 – 3.02 (m, 1H), 2.09 – 2.05 (m, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 498.1 (M+1)

30 Приклад 376 N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-[3-(диметилкарбамоіл)-2,6-дифтор-феніл]тіазол-4-карбоксамід 376

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 376. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.92 – 9.84 (s, 1H), 8.69 – 8.63 (s, 1H), 7.81 – 7.77 (s, 1H), 7.70 – 7.60 (td, $J=8.1$, 6.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.87 – 4.78 (dd, $J=10.8$, 3.4 Hz, 1H), 4.59 – 4.37 (dd, $J=51.8$, 6.8 Hz, 1H), 4.28 – 4.13 (m, 1H), 4.13 – 3.94 (ddd, $J=37.2$, 15.0, 3.5 Hz, 1H), 3.85 – 3.74 (s, 3H), 3.06 – 2.99 (s, 3H), 2.94 – 2.86 (s, 3H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 1.95 – 1.67 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 523.2 (M+1)

35 Приклад 377 N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-[3-(диформетил)-2,6-дифтор-феніл]тіазол-4-карбоксамід 377

40 Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 377. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.98 – 9.92 (s, 1H), 8.69 – 8.66 (s, 1H), 7.95 – 7.85 (q, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.84 – 7.80 (s, 1H), 7.55 – 7.43 (dd, $J=17.7$, 8.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.13 (m, 1H), 4.89 – 4.79 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.54 – 4.34 (d, $J=49.6$ Hz, 1H), 4.32 – 3.92 (m, 2H), 3.82 – 3.76 (s, 3H), 2.15 – 2.01 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 1.93 – 1.65 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 502.1 (M+1)

Приклад 378 N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-[3-(диформетил)-2-фтор-6-метокси-феніл]тіазол-4-карбоксамід 378

45 Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 378. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.93 – 9.88 (s, 1H), 8.61 – 8.57 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.75 – 7.70 (s, 1H), 7.37 – 6.90 (m, 4H), 4.90 – 4.66 (m, 2H), 4.42 – 4.27 (dd, $J=23.5$, 14.9 Hz, 1H), 4.22 – 4.03 (dd, $J=37.7$, 15.6 Hz, 1H), 4.02 – 3.96 (s, 3H), 3.83 – 3.78 (s, 3H), 3.64 – 3.49 (s, 1H), 2.22 – 2.09 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 2.00 – 1.75 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 514.1 (M+1)

50 Приклад 379 N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(1H-піразол-3-іл)тіазол-4-карбоксамід 379

Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 379. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.78 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 6.96 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J=10.4$, 3.8 Hz, 1H), 4.59 – 4.38 (m, 1H), 4.37 – 4.23 (m, 1H), 4.19 – 3.95 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.39 – 3.25 (m, 1H), 2.50 (ddd, $J=23.7$, 3.8, 1.9 Hz, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.89 – 1.69 (m, 4H). PXMC (ES+) m/z 406.2 (M+1)

Приклад 380 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифтор-4-((R)-тетрагідрофуран-2-іл)феніл)тіазол-4-карбоксамід 380

60 Слідуючи методиці для приклада 101, одержали 380. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.71 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.08 (d, $J=9.5$ Hz, 2H), 4.98-4.95 (m, 1H), 4.61-4.44 (m, 3H), 4.14-3.98 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.11-1.73 (m, 8H), 1.28-1.26 (m, 1H).

PXMC (ES+) m/z 522.2 (M+1). Примітка: бензол-ТГФ стереохімія є довільною.

Приклад 381 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1H-індазол-3-іл)тіазол-4-карбоксамід 381

Слідуючи методиці для прикладу 101, одержали 381. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.64 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.48-3.47 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.90-1.89 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.59 (s, 2H). PXMC (ES+) m/z 456.1 (M+1)

Приклад 382 N-[5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-[2-фтор-6-(гідроксиметил)феніл]тіазол-4-карбоксамід 382

Слідуючи методиці для прикладу 101, одержали 382. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 4.79 (dd, J=11.0, 3.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J=3.3 Hz, 2H), 4.40 (dd, J=49.4, 6.9 Hz, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 1H), 4.05 – 3.89 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 2H). PXMC (ES+) m/z 464.2 (M+1)

Приклад 383 N-[5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(3-піридил)тіазол-4-карбоксамід 383

Слідуючи методиці для прикладу 101, одержали 383. PXMC (ES+) m/z 417.1 (M+1)

Приклад 384 N-[5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2-ізопропокси-3-піридил)тіазол-4-карбоксамід 384

Слідуючи методиці для прикладу 101, одержали 384. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.91 – 9.87 (s, 1H), 8.85 – 8.77 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.48 – 8.45 (s, 1H), 8.36 – 8.30 (dd, J=4.8, 1.9 Hz, 1H), 7.91 – 7.87 (s, 1H), 7.20 – 7.13 (dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1H), 5.57 – 5.49 (m, 1H), 4.91 – 4.83 (dd, J=10.5, 3.6 Hz, 1H), 4.58 – 4.39 (m, 1H), 4.39 – 4.25 (dd, J=22.6, 15.0 Hz, 1H), 4.19 – 4.00 (ddd, J=39.7, 15.1, 3.4 Hz, 1H), 3.80 – 3.76 (s, 3H), 3.35 – 3.27 (m, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.92 – 1.67 (m, 3H), 1.51 – 1.42 (d, J=6.2 Hz, 6H). PXMC (ES+) m/z 475.2 (M+1)

Приклад 385 N-[5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]-2-[6-(диметиламіно)-3-піридил]тіазол-4-карбоксамід 385

Слідуючи методиці для прикладу 101, одержали 385. PXMC (ES+) m/z 460.2 (M+1)

Приклад 386 2-(6-ацетамідо-3-піридил)-N-[5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл)-1-метил-піразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід 386

Слідуючи методиці для прикладу 101, одержали 386. PXMC (ES+) m/z 474.2 (M+1)

Приклад 387 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)тіазол-4-карбоксамід 387

Слідуючи методиці для прикладу 101, одержали 387. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.73 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.51 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.38(d, J=4.8 Hz, 1H), 4.48-4.67 (m, 3H), 3.90 – 4.01 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.10-2.14 (m, 2H), 1.83-1.89. PXMC (ES+) m/z 465.1 (M+1)

Приклад 388 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1H-піразол-1-іл)тіазол-4-карбоксамід 388

Слідуючи методиці для прикладу 101, одержали 388. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.17(s, 1H) 7.89-7.93(d, 2H), 6.71-6.72 (t, 1H), 4.89-4.91 (m, 1H), 4.00-4.56 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.36-2.36 (s, 1H), 2.08-2.12 (m, 1H), 1.68-1.82 (m, 5H). PXMC (ES+) m/z 406.1 (M+1)

Приклад 389 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)тіазол-4-карбоксамід 389

Слідуючи методиці для прикладу 101, одержали 389. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36(s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.82 (dd, J=10.5, 6.5Hz, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.24-3.09 (m, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 3H), 1.72-1.65 (m, 6H). PXMC (ES+) m/z 460.2 (M+1)

Приклад 390 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-іл)тіазол-4-карбоксамід 390

Слідуючи методиці для прикладу 101, одержали 390. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69(s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.8 (dd, J=10.0, 6.5Hz, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 4.33 (dd, J=22.5, 7.0Hz, 1H), 4.13-4.01(m, 1), 3.77 (s, 3H), 3.28-3.27 (m, 2H), 2.67-2.65 (m, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 8H). PXMC (ES+) m/z 460.2 (M+1)

Приклад 391 N-(5-((2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(5,7-дифтор-2,3-дигідробензофуран-6-іл)тіазол-4-карбоксамід 391

Слідуючи методиці для прикладу 101, одержали 391. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.31-7.29 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.87 – 4.71 (m, 4H), 4.33 – 4.11 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.16 – 2.14 (m, 1H), 1.96 – 1.73(m, 5H). PXMC

(ES+) m/z 494.1 (M+1)

Приклад 901 Зв'язуюча активність відносно Pim кінзи

Ферменти Pim-1-2, і -3 були одержані у вигляді злитих білків, експресованих в бактеріях і очищені за допомогою IMAC колоночної хроматографії (Sun, X., Chiu, J.f., і He, Q.y. (2005) Expert Rev. Proteomics, 2:649-657). Флуоресцентний мічений Pim-специфічний пептидний субстрат був спеціально синтезований компанією American Peptide Company (Sunnyvale, CA). Реакційний Буфер містив 10 mM HEPES, pH 7.2, 10 mM MgCl₂, 0.01 % Tween 20, 2 mM DTT. Термінальний Буфер містив 190 mM HEPES, pH 7.2, 0.015 % Brij-35, 0.2 % Coating Reagent 3 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA), 20 mM ЕДТА. Розділовий Буфер містив 100 mM HEPES, pH 7.2, 0.015 % Brij-35, 0.1 % Coating Reagent 3, 1:200 Coating Reagent 8 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA), 10 mM ЕДТА і 5 % ДМСО.

PIM реакції проводилися в кінцевому об'ємі 10 мкл на лунку в 384-лунковому планшеті. Стандартна ферментативна реакція запускалася додаванням 5 мкл 2x АТФ і тестової сполуки до 5 мкл 2x ферменту і FAM-пептиду, що містить 20 nM Pim1, 50 nM Pim2, або 55 nM Pim3, 1 мкМ FAM-пептиду, і 10 мкМ АТФ, в Реакційному Буфері. Через 90 хвилин інкубації при кімнатній температурі, реакцію фосфорилування зупинили за допомогою додавання 10 мкл Термінального Буфера. Продукт і субстрат кожної незалежної реакції розділили на чіпі 12-sipper microfluidic chip (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) завантаженому на прилад Caliper LC3000® (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Розділення продукту і субстрата оптимізували підбором напруги і тиску за допомогою програмного забезпечення Caliper's Optimizer (Hopkinton, MA). Умови розділення були наступними: низхідна напруга - 500V, висхідна напруга - 2150V, і тиск скринінгу -1.2 фунт/кв. дюйм. Флуорофор продукту і субстрату порушували хвилиною 488 нм і проводили детекцію при 530 нм. Конверсію субстрата підраховували за даними електрофореграми з використанням програмного забезпечення HTS Well Analyzer (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Були розраховані значення Кі для тестових сполук. Див. Таблицю 1 для ілюстративних Pim1 LC3k Кі в мікромолярному масштабі для ілюстративних сполук.

Приклад 902 Аналіз ефективності клітинної проліферації in vitro

Батьківську лінію BaF3 одержали з репозитарію DSMZ. Провели лінію BaF3, трансфіковану Pim1 або Pim2. Мишей ІІ-3 придбали в компанії R&D Systems. G418 придбали в компанії Clontech. Середовище для BaF3 батьківської лінії містило RPMI, 10 % FBS, 2 mM L-глутамін, 2 нг/мл mIL-3. Середовище для ліній BaF3 Pim1 і 2 містило RPMI, 10 % FBS, 2 mM L-глутамін, 250 мкг/мл. Середовище для лінії MM1.S (клітини множинної мієломи) містило RPMI, 10 % FBS, 2 mM L-глутамін.

BaF3, мишина інтерлейкін-3 залежна пре-В клітинна лінія, батьківські клітини, BaF3 Pim1 клітини, BaF3 Pim2 клітини, і MM1.S (множинної мієломи) клітини засівали при щільності 2тис/лунку, 5тис/лунку, 5тис/лунку і 10тис/лунку відповідно, в 384-лунковий планшет, при 45 мкл/лунку. Тестові сполуки додали з концентрацією 5 мкл/лунку. BaF3 клітини (батьківські і трансфіковані) інкубувалися протягом ночі, при цьому клітини MM1.S інкубувалися протягом 72 годин при 37 °C, 5 % CO₂. Додали CELL TITER GLO® Reagent (Promega) 50 мкл/лунку, планшети інкубували протягом 30 хвилин, та їх люмінесценцію зчитували на HT Analyst. Значення IC₅₀/EC₅₀ для тестових сполук були порашовані.

Репрезентативні сполуки даного винаходу тестувалися як описано вище і мали значення Кі/IC₅₀/EC₅₀ в мкмоль (мікромоль) як показано нижче в Таблицях 2a, 2b і 2c.

Таблиця 2a

№	Проліф BaF3 IL3 (IC ₅₀) мкМ(мікромоль)	Проліф BaF3 PIM1 (IC ₅₀) мкМ (мікромоль)	Проліф MM1S АТР (EC ₅₀) мкМ(мікромоль)
109	8.3	0.115	9.2
110	9.4	0.0448	2.4
112	6.9	2.1	8.5
115	3.4	0.0192	0.0718
117	3	0.0307	0.122
121	3.5	0.0136	0.0119
126	25	0.0252	0.0217
129	6.9	0.0247	0.109
131	6.8	1.5	10
135	12.7	2.5	4.3
148	25	1.6	7.7

Таблиця 2b

№	Проліф ВаF3 IL3 (IC50) мкМ(мікромоль)	Проліф ВаF3 PIM1 (IC50) мкМ(мікромоль)	Проліф MM1S АТР (EC50) мкМ(мікромоль)
286	11.3	0.947	12.6
316	9.3	0.126	0.686
317	7.9	0.0152	0.0345
319	7.8	0.129	0.875
320	>25	0.0244	0.187
321	4.4+	0.0506	0.385
322	6.3+	0.113	1.5
323	>25	0.186	10
324	>25	0.0453	0.116
325	6.3	0.142	0.735
326	12.4	0.132	0.436
327	16.8	0.176	0.648
328	12.5	0.0214	1.5
329	2.4	0.348	1.7
339	>25	0.0522	1.9
340	20.7	0.0517	>6.2
341	>25	0.0968	6.9
342	10.0	12.7	21.6
343	12.8	0.342	0.781
344	14	9	9.8
345	>25	6.8	>25
346	>25	0.517	4.3
347	5	0.157	3.3
348	10.5	0.359	1

Таблиця 2c

№	Проліф ВаF3 IL3 (IC50) мкМ(мікромоль)	Проліф ВаF3 PIM1 (IC50) мкМ(мікромоль)	Проліф MM1S АТР (EC50) мкМ(мікромоль)
351	9.9	0.621	0.52
354	7.3	3.4	5.1
355	3.9	0.0535	1.6
356	6.5	0.108	1.4
358	4.1	0.0682	0.938
359	11.6	0.262	5.8
360	16.5	15.2	9.4
361	2.8	0.25	0.452
362	3.1	0.0507	0.336
363	4.5	0.294	0.937
364	20.2	0.208	1.1
365	15.9	0.408	0.348
366	10.3	0.302	1.7
367	24	0.245	5.4
368	1.9	0.1	2.4
370	6.4	0.675	1.8
371	>25	0.151	4.4
372	20.5	0.602	1.6
373	8.6	0.101	3.4
374	13.1	0.246	1.4
374	10.9	0.0709	4.1
377	9.9	0.0686	4.2
379	>25	0.98	2.9

Продовження таблиці 2с

380	12.2	0.0372	1.7
381	5.8	0.0794	0.64
383	20.8	0.823	5.7
384	7.2	5.6	4.4
385	12	0.118	1.2
387	8.2	3.2	2

Приклад 903 аналіз hERG

hERG аналіз (2-точковий) проводиться таким чином:

Потенціал *in vitro* інгібування струму калієвого каналу hERG (human) за допомогою відбору сполук за винаходом проводився відповідно до стандартних методик дослідницького центру (Chantest, Cleveland, OH). Коротко, hERG-експресуючі HEK-293 клітини (n=2/концентрація) оцінювалися при 1 і 10 мМ в автоматичній системі Patchxpress 7000A (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) протягом 5 хвилин після додавання тестованих сполук. Дані hERG аналізу (2-точкового) виражені у відсотках від максимального струму.

hERG аналіз (IC₅₀) проводиться таким чином:

Потенціал *in vitro* інгібування струму калієвого каналу hERG за допомогою відбору сполук за винаходом проводився відповідно до стандартних методик дослідницького центру (Chantest, Cleveland, OH). Коротко, hERG інгібування (% макс) визначали в hERG-експресуючих HEK-293 клітинах (n=2 /концентрація) з використанням автоматичної системи PatchXpress 7000A (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) протягом 5 хвилин після додавання тестованих сполук. Значення IC₅₀ розраховувалися на основі інгібування hERG при концентраціях тестованих сполук 0.01, 0.1, 1, 10, 30, і 100 мкМ.

Значення hERG IC₅₀ і IC₂₀ деяких сполук за винаходом вимірювалися і порівнювалися із сполукою, 5-аміно-N-(5-((4R, 5R)-4-аміно-5-фторазепан-1-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамідом № 139, з серії інгібіторів PIM, в якому відповідний радикал R² є T-зв'язаним гетероциклілом або C-зв'язаним карбоциклілом (US 2013/0079321). Значення IC₅₀/20 для цієї сполуки № 139 US 2013/0079321 були 2.7 і 0.7 мікромоль (мкМ), відповідно. У протилежність, значення IC₅₀/20 для сполуки № 154, 5-аміно- N-[5-[(2S, 5R, 6R)-5-аміно-6-метокси-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксаміду, з Таблиці 1b даного винаходу складала 9.1 і 1.6 мікромоль, відповідно. Значення IC₅₀/20 для сполуки № 177, 5-аміно-N-[5-[(2S, 5R, 6S)-5-аміно-6-фтор-оксепан-2-іл]-1-метил-піразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксаміду з Таблиці 1b даного винаходу складала 16 і 3.9 мікромоль, відповідно. Ці дані hERG показують, що сполуки за винаходом виявляють понижену чутливість до подовження комплексу QT. Надмірно подовжений QTc-інтервал може приводити до важкої шлуночкової аритмії і раптової смерті (De Bruin, M.I et al (2005) European Heart Journal, 26:590-597; Redfern, W.s. et al (2003) Cardiovascular Research, 58:32-45).

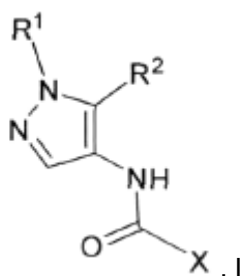
Слова "містити", що "містить", "включати", що "включає" і "включає" при використанні в даному винаході і у формулі винаходу, що додається, призначені для визначення присутності заявлених ознак, цілих чисел, компонентів або стадій, але вони не виключають присутність або додавання одної або більше інших ознак, цілих, компоненти, стадії, або їх групи.

Не дивлячись на те, що даний винахід був описаний в деяких деталях з метою ілюстрації і прикладів для ясності розуміння, опис і Приклади не повинні розглядатися як винаходи, які обмежують об'єм. Розкриття всіх патентів і наукової літератури, приведені тут, спеціально включені у всьому своєму обсязі за допомогою посилання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули I:

5

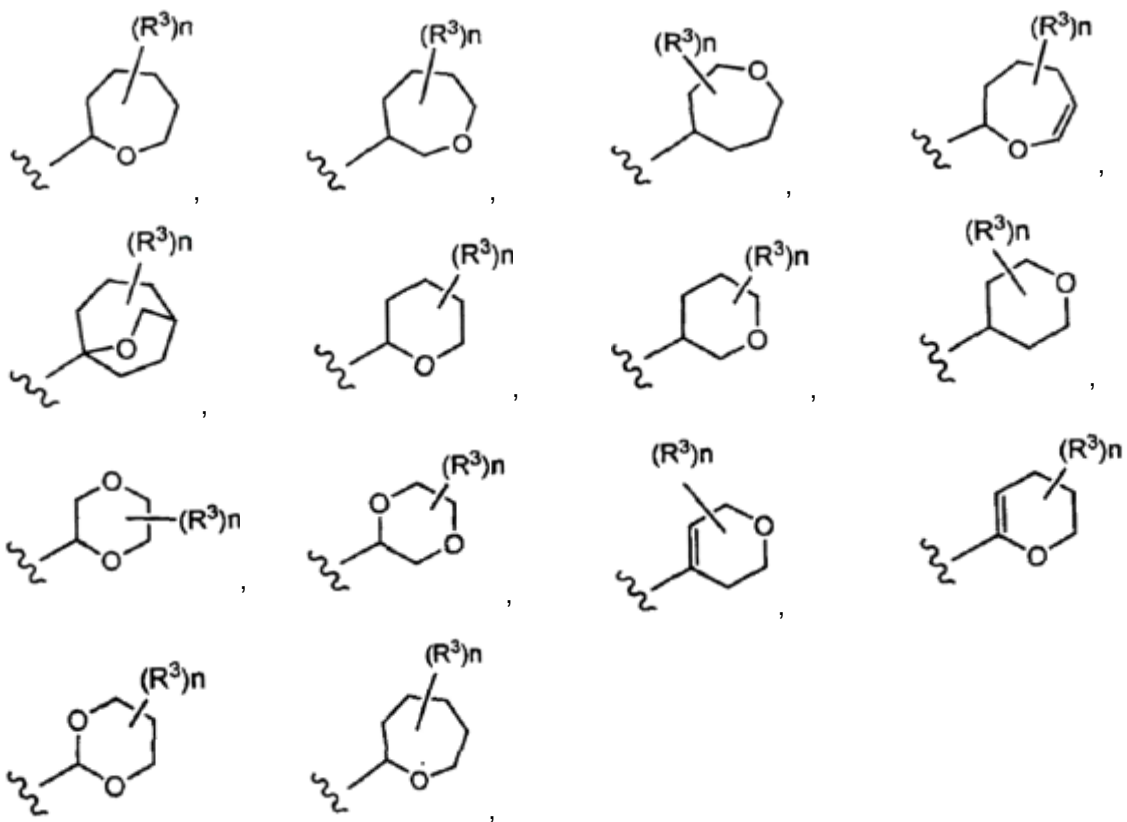


та її фармацевтично прийнятні солі, де:

R¹ являє собою C₁-C₁₂алкіл;

10

R² вибраний з структур:

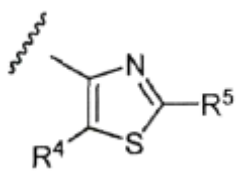


де хвиляста лінія означає місце приєднання;

R³ незалежно вибраний з F, Cl, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CHF₂, -NHCH₂CF₃, -CH₂NHCH₃ і -OCH₃; та n являє собою 1, 2 або 3;

15

X являє собою:



де хвиляста лінія означає місце приєднання;

20

R⁴ незалежно являє собою H, F, -CH₃ або -NH₂; і

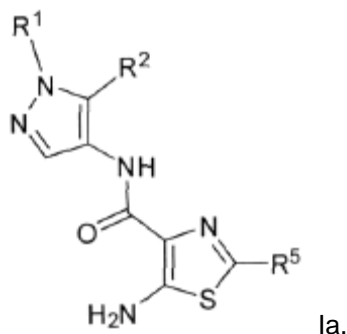
R^5 являє собою феніл, заміщений одним або більше F.

2. Сполука за п. 1, де R^4 являє собою $-NH_2$.

3. Сполука за п. 1, де R^4 являє собою H.

4. Сполука за п. 1, яка має структуру Формули Ia:

5



5. Сполука за п. 1, вибрана з наступних:

- 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(5-((2R,7R)-5-гідрокси-7-метилоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-(5-((5R,6S)-5,6-дигідроксіоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((2R,7R)-5-аміно-7-етилоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((2R,7R)-5-аміно-7-метилоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-[5-(6-аміно-4,4-дифтороксепан-2-іл)-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((5R,6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((2R,5R,7R)-5-аміно-7-метилоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((2R,5S,7R)-5-аміно-7-метилоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-[5-(6-аміно-4,4-дифтороксепан-2-іл)-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((5S,6S)-6-аміно-5-метоксіоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-[5-(5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((2R,7S)-5-аміно-7-етилоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((5R,6S)-5-аміно-6-метоксіоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((4R,5R)-4-аміно-5-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((5S,6R)-5-аміно-6-метоксіоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((5R,6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((4S,5S)-4-аміно-5-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((5S,6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-[5-(6-аміно-4,4-дифтороксепан-2-іл)-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-[5-(6-аміно-4,4-дифтороксепан-2-іл)-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-2-(2,6-дифторфеніл)-N-[5-(5-гідроксіоксепан-2-іл)-1-метилпіразол-4-іл]тіазол-4-карбоксамід,

- 5-аміно-N-[5-(5-аміно-4-фтороксепан-2-іл)-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((2S,4R,5R)-5-аміно-4-метоксіоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5 5-аміно-N-(5-((2R,4S,5S)-5-аміно-4-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((2R,4S,5S)-5-аміно-4-метоксіоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 10 5-аміно-N-(5-(5-аміно-4-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((4R,5R)-4-аміно-5-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-[5-[6-аміно-5-фтороксепан-2-іл]-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 15 5-аміно-N-[5-[5-аміно-6-фтороксепан-2-іл]-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-[5-[(2S,5R)-5-аміно-4-фтороксепан-2-іл]-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-[5-[(2R,5S)-5-аміно-4-фтороксепан-2-іл]-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 20 5-аміно-N-[5-[(5-аміно-6,6-дифтороксепан-2-іл)-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-[5-[(2R,5S,6S)-6-аміно-5-фтороксепан-2-іл]-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід або
 25 5-аміно-N-[5-[(2S,5R,6R)-5-аміно-6-метоксіоксепан-2-іл]-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід.
 6. Сполука за п. 1, вибрана з наступних:
 5-аміно-N-(5-((2S,5R,6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)тіазол-4-карбоксамід,
 30 5-аміно-N-[5-[(2S,5R)-5-аміно-6,6-дифтороксепан-2-іл]-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-[5-[(2R,5S)-5-аміно-6,6-дифтороксепан-2-іл]-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-[5-[4-аміно-5-фтороксепан-2-іл]-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 35 5-аміно-N-[5-[(2R,5S,6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл]-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-[5-[(2S,5R,6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл]-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 40 5-аміно-N-[5-[(2R,5S,6R)-5-аміно-6-(тридейтеріометоксі)оксепан-2-іл]-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-[5-[(2S,5R,6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл]-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-[5-[(2S,5R,6R)-5-аміно-6-метоксіоксепан-2-іл]-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 45 5-аміно-N-(5-((2S,5R,6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 N-(5-((2S,5R,6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-5-фторпіколінамід,
 50 5-аміно-N-(5-((2S,5R,6R)-5-аміно-6-метоксіоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 N-(5-((2S,5R,6R)-5-аміно-6-метоксіоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 N-(5-((2S,5R,6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 55 N-(5-((2S,5R,6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,5-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 N-(5-((2S,5R,6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,

- N-(5-((2S,5R,6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 N-(5-((2S,5R,6R)-5-аміно-6-метоксіоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5 5-аміно-N-(5-((2S,5R,6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((2S,5R,6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,5-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((2S,5R,6R)-5-аміно-6-метоксіоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 10 5-аміно-N-(5-((2S,5R,6R)-5-аміно-6-метоксіоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,5-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 N-(5-((2S,5R,6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,5-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 15 N-(5-((2S,5R,6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((2S,5R,6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 N-(5-((2S,5R,6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 20 N-(5-((2S,5R,6R)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 N-(5-((2S,5R,6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 25 N-(5-((2S,5R,6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-фторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 5-аміно-N-(5-((2S,5R,6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 N-(5-((2S,5R,6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,4-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 30 5-аміно-N-(5-((2S,5R,6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 N-(5-((2S,5R,6S)-5-аміно-6-метоксіоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід.
 35 7. Сполука за п. 1, вибрана з наступних:
 N-(5-((2S,5R)-5-аміно-6-гідроксіоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 N-(5-(2R,5S,6S)-5-аміно-6-гідроксіоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 40 N-(5-((2S,5R,6S)-5-аміно-6-гідроксіоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 N-(5-((2R,5S,6R)-5-аміно-6-гідроксіоксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід,
 N-(5-((2S,5R,6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,4,6-трифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід або
 45 N-[5-[(2S,5R,6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл]-1-метилпіразол-4-іл]-2-(2,6-дифторфеніл)-5-метилтіазол-4-карбоксамід.
 8. Сполука за п. 1, яка являє собою N-(5-((2S,5R,6S)-5-аміно-6-фтороксепан-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2,6-дифторфеніл)тіазол-4-карбоксамід.
 50 9. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-8 для виробництва лікарського засобу для лікування раку, імунних розладів, серцево-судинних захворювань, вірусної інфекції, запалення, порушень метаболізму/ендокринної функції і неврологічних розладів, опосередкованих Ріп-кіназою.
 10. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 для застосування при лікуванні раку, імунних розладів, серцево-судинних захворювань, вірусної інфекції, запалення, порушень метаболізму/ендокринної функції і неврологічних розладів, опосередкованих Ріп-кіназою.
 55 11. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 для застосування при лікуванні раку, вибраного з множинної мієломи, раку молочної залози, яєчника, шийки матки, передміхурової залози, яєчка, сечостатевих шляхів, стравоходу, гортані, гліобластоми, нейробластоми, шлунка, шкіри, кератоакантоми, легені, плоскоклітинного раку, крупноклітинного раку, недрібноклітинної

- карциноми легені (NSCLC), дрібноклітинного раку, аденокарциноми легенів, кісток, товстої кишки, аденоми, підшлункової залози, аденокарциноми, щитовидної залози, фолікулярного раку, недиференційованої карциноми, папілярної карциноми, семіноми, меланому, саркоми, раку сечового міхура, раку печінки і жовчних проток, ниркової карциноми, раку підшлункової залози, мієлоїдних порушень, лімфоми, "волосатих" клітин, порожнини рота, носоглотки, глотки, губ, язика, рота, тонкої кишки, товстої і клубової кишок, товстої кишки, прямої кишки, мозку і центральної нервової системи, лімфоми Ходжкіна, лейкемії, бронхів, щитовидної залози, печінки і внутрішньопечінкових жовчних проток, гепатоцелюлярного, шлунка, гліоми/гліобластоми, раку ендометрія, меланому, нирок і ниркової миски, сечового міхура, тіла матки, шийки матки, множинної мієломи, гострого мієлобластного лейкозу, хронічного лімфолейкозу, хронічного мієлолейкозу, лімфолейкозу, мієлолейкозу, порожнини рота і глотки, неходжкінської лімфоми, меланому і ворсинчастої аденоми товстої кишки.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601