**УКРАЇНА**

**(19) UA (11) 130870 (13) C2**

**(51)** МПК (2026.01)
***C07D 417/12*** (2006.01)
***C07D 417/14*** (2006.01)
***A61K 31/428*** (2006.01)
A61P 35/00

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(21)** Номер заявки: **a 2022 00226**

**(22)** Дата подання заявки: **28.07.2020**

**(24)** Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **04.06.2026**

**(31)** Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **19188747.0**

**(32)** Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **29.07.2019**

**(33)** Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP**

**(41)** Публікація відомостей про заявку: **25.05.2022, Бюл.№ 21**

**(46)** Публікація відомостей про державну реєстрацію: **03.06.2026, Бюл.№ 22**

**(86)** Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/EP2020/071179, 28.07.2020**

**(72)** Винахідник(и):
**Девідсон Джеймс Едвард Пол (GB),**
**Новак Тібор (HU),**
**Пацаль Аттіла (HU),**
**Котшчі Андраш (HU),**
**Старк Жером-Бенуа (FR),**
**Мюррей Джеймс Брук (GB),**
**Бедфорд Саймон (GB),**
**Шанрійон Майя (FR),**
**Колланд Фредерік (FR),**
**Десос Патріс (FR),**
**Додсворт Марк Філіп (GB),**
**Дункель Петра (HU),**
**Хернер Андраш (HU),**
**Мадарас Зольтан (HU),**
**Мараньо Ана Летісіа (FR),**
**Мольнар Марк (HU),**
**Ньєргеш Міклош (HU),**
**Персонс Рейчел Джейн (GB),**
**Рудашова Моніка (HU),**
**Штрофек Агнеш (HU),**
**Сігеті Маріанна (HU),**
**Тімарі Матьяш Паль (HU),**
**Вебб Пол (GB)**

**(73)** Володілець (володільці):
**ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ**,
35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, France (FR),
**ВЕРНАЛІС (АР ЕНД ДІ) ЛІМІТЕД**,
Granta Park, Cambridge Cambridgeshire CB21 6GB, United Kingdom (GB)

**(74)** Представник:
**Петошевіч Діна Анатоліївна, реєстр. №284**

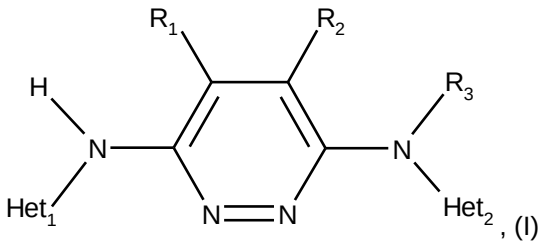
**(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 03/059354 A2, 24.07.2003
WO 2009/020603 A2, 12.02.2009

# (54) ПОХІДНІ 3,6-ДІАМІНОПІРИДАЗИН-3-ІЛУ, ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЯКІ ЇХ МІСТЯТЬ, І ЇХНЄ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ПРОАПОПТОТИЧНИХ ЗАСОБІВ

**(57)** Реферат:

Сполука формули (I):

UA 130870 C2



, (I)

де $Het_1$, $Het_2$, $R_1$, $R_2$ і $R_3$ є такими, як визначено в описі.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ЯКОЇ СТОСУЄТЬСЯ ВИНАХІД

Цей винахід стосується похідних 3,6-діамінопіридазин-3-ілу, фармацевтичних композицій, які їх містять, і їхнього застосування як проапоптотичних засобів. Сполуки цього винаходу інгібують активність білка Bcl-xL і можуть становити інтерес для лікування злоякісних новоутворень, імунопатологічних і аутоімунних захворювань.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВИНАХОДУ

Апоптоз (запрограмована загибель клітин) являє собою еволюційно-консервативний шлях, критично важливий для гомеостазу тканин, розвитку та видалення пошкоджених клітин. Дерегуляція апоптозу сприяє розвитку захворювань людини, включно зі злоякісними новоутвореннями, нейродегенеративними порушеннями, захворюваннями імунної системи й аутоімунними захворюваннями [Hanahan і Weinberg, Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74; Marsden і Strasser, Annu Rev Immunol. 2003;21: 71-105; Vaux і Flavell, Curr Opin Immunol. 2000 Dec;12(6):719-24]. Ухилення від апоптозу розцінюють як характерну ознаку злоякісного новоутворення, яка бере участь у розвитку, а також у стійкому зростанні пухлин, й у виникненні резистентності до методів протипухлинної терапії [Hanahan і Weinberg, Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70].

Сімейство білків Bcl-2 включає ключові регулятори життєздатності клітин, які можуть пригнічувати (наприклад, Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1) або стимулювати (наприклад, Bad, Bax) апоптоз [Gross та ін., Genes Dev. 1999 Aug 1; 13 (15): 1899-911, Youle і Strasser, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2008 Jan;9(1):47-59].

У світлі стресових стимулів, чи виживає клітина або піддається апоптозу, залежить від ступеня спарювання між членами сімейства Bcl-2, які стимулюють загибель клітин, і членами сімейства, які стимулюють виживання клітин. У більшості випадків ці взаємодії залучають докінг домену Bcl-2 гомології 3 (BH3) членів проапоптотичного сімейства в борозенку на поверхні членів, що сприяють виживанню. Наявність домену гомології Bcl-2 (BH) визначає належність до сімейства Bcl-2, яке поділяється на три основні групи залежно від того, які конкретні домени BH наявні в білку. Члени, що сприяють виживанню, такі як Bcl-2, Bcl-xL і Mcl-1, містять BH домени 1-4, тоді як Bax і Bak, проапоптотичні ефектори пермеабілізації зовнішньої мітохондріальної мембрани під час апоптозу, містять BH домени 1-3 [Youle і Strasser, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2008 Jan;9(1):47-59].

Надекспресія членів сімейства Bcl-2, що сприяють виживанню, є відмітною ознакою злоякісного новоутворення, і було показано, що ці білки відіграють важливу роль у розвитку пухлин, їхнього підтримання та резистентності до протипухлинної терапії [Czabotar та ін., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2014 Jan;15(1):49-63]. Bcl-xL (також званий BCL2L1, від BCL2-like 1 (BCL2-подібний 1)) часто ампліфікується за злоякісного новоутворення [Beroukhim та ін., Nature 2010 Feb 18;463(7283):899-905], і було показано, що його експресія зворотно корелює з чутливістю до більш ніж 120 протипухлинних терапевтичних молекул у репрезентативній панелі ліній ракових клітин (NCI-60) [Amundson та ін., Cancer Res. 2000 Nov 1;60(21):6101-10].

Крім того, кілька досліджень, у яких використовували моделі з трансгенними мишами з нокаутованим геном і трансгенну надекспресію членів сімейства Bcl-2, підкреслили важливість цих білків для захворювань імунної системи й аутоімунних захворювань [для огляду див. Merino та ін., Apoptosis 2009 Apr;14(4):570-83. doi: 10.1007/s10495-008-0308-4.PMID: 19172396]. Трансгенна надекспресія Bcl-xL в Т-клітинному компартменті призвела до резистентності до апоптозу, що індукований глюкокортикоїдами, гамма-випромінюванням і перехресним зв'язуванням CD3, що свідчить про те, що надекспресія трансгенного Bcl-xL може зменшувати апоптоз у Т-клітинах у стані спокою та активованих Т-клітинах [Droin та ін., Biochim Biophys Acta 2004 Mar 1;1644(2-3):179-88. doi: 10.1016/j.bbamcr.2003.10.011.PMID: 14996502]. У зразках, отриманих від пацієнтів, спостерігалася стійка або висока експресія антиапоптичних білків сімейства Bcl-2 [Pope та ін., Nat Rev Immunol. 2002 Jul;2(7):527-35. doi: 10.1038/nri846.PMID: 12094227]. Зокрема, Т-клітини, виділені із суглобів пацієнтів із ревматоїдним артритом, демонстрували підвищену експресію Bcl-xL і були стійкі до спонтанного апоптозу [Salmon та ін., J Clin Invest. 1997 Feb 1;99(3):439-46. doi: 10.1172/JCI119178.PMID: 9022077]. Застосування BH3-міметиків продемонструвало перевагу на доклінічних моделях захворювань імунної системи та аутоімунних захворювань. Лікування за допомогою ABT-737 (інгібітор Bcl-2, Bcl-xL і Bcl-w) призводило до сильного інгібування проліферації лімфоцитів in vitro. Важливо зазначити, що миші, які отримували ABT-737 в дослідженнях на тваринних моделях артриту і вовчака, показали значне зниження тяжкості захворювання [Bardwell та ін., J Clin Invest. 1997 Feb 1;99(3):439-46. doi: 10.1172/JCI119178.PMID: 9022077]. Крім того, було показано, що ABT- 737 запобігав активації, проліферації та цитотоксичності алогенних Т-клітин in vitro і пригнічував алогенні Т- і В-клітинні відповіді після трансплантації шкіри з високою селективністю щодо

лімфоїдних клітин [Cippa та ін.,.Transpl Int. 2011 Jul;24(7):722-32. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01272.x. Epub 2011 May 25.PMID: 21615547].

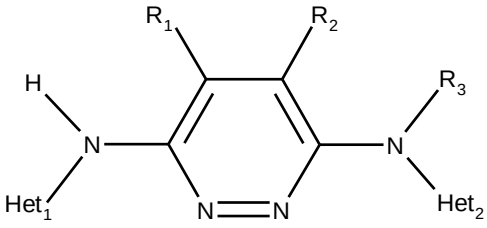
Зазначені вище результати досліджень стали поштовхом до відкриття та розвитку нового класу лікарських препаратів, що були названі BH3-міметики. Ці молекули здатні порушувати взаємодію між проапоптотичними й антиапоптотичними членами сімейства Bcl-2 і є потужними індукторами апоптозу. Цей новий клас лікарських препаратів включає інгібітори Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w і Mcl-1. Першими описаними міметиками BH3 були ABT-737 і ABT-263, націлені на Bcl-2, Bcl-xL і Bcl-w [Park та ін., J. Med. Chem. 2008 Nov 13;51(21):6902-15; Roberts та ін., J. Clin. Oncol. 2012 Feb 10;30(5):488-96]. Після цього також були виявлені селективні інгібітори Bcl-2 [ABT-199 і S55746 - Souers та ін., Nat Med. 2013 Feb; 19 (2): 202-8; Casara та ін., Oncotarget 2018 Apr 13;9(28):20075-20088), Bcl-xL (A-1155463 і A-1331852-Tao та ін., ACS Med Chem Lett. 2014 Aug 26; 5 (10): 1088-93; Leverson та ін., Sci Transl Med. 2015 Mar 18; 7 (279): 279ra40) і Mcl-1 (A-1210477, S63845, S64315, AMG-176 і AZD-5991 - Leverson та ін., Cell Death Dis. 2015 Jan 15;6:e1590.; Kotschy та ін., Nature 2016, 538, 477-482; Maragno та ін., AACR 2019, Poster #4482; Kotschy та ін., WO 2015/097123; Caenepeel та ін., Cancer Discov. 2018 Dec; 8 (12): 1582-1597; Tron та ін., Nat. Commun. 2018 Dec 17;9(1):5341]. Селективний інгібітор Bcl-2 ABT-199 в цей час схвалений для лікування пацієнтів з CLL і AML в рамках комбінованої терапії, у той час як інші інгібітори все ще знаходяться на стадії доклінічних або клінічних досліджень. У доклінічних моделях ABT-263 продемонстрував активність для декількох гематологічних злоякісних пухлинах і солідних пухлинах [Shoemaker та ін., Clin. Cancer Res. 2008 Jun 1;14(11):3268-77; Ackler та ін., Cancer Chemother. Pharmacol. 2010 Oct;66(5):869-80; Chen та ін., Mol. Cancer Ther. 2011 Dec;10(12):2340-9]. У клінічних дослідженнях ABT-263 демонстрував об'єктивну протипухлинну активність для лімфоїдних злоякісних новоутвореннях [Wilson та ін., Lancet Oncol. 2010 Dec; 11 (12): 1149-59; Roberts та ін., J. Clin. Oncol. 2012 Feb 10;30(5):488-96], причому його активність досліджується в комбінації з декількома методами лікування солідних пухлин. Селективні інгібітори Bcl-xL, A-1155463 або A-1331852 демонстрували in vivo активність у доклінічних моделях T-ALL (Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз) і різних типів солідних пухлин [Tao та ін., ACS Med. Chem. Lett. 2014 Aug 26;5(10):1088-93; Leverson та ін., Sci. Transl. Med. 2015 Mar 18;7(279):279ra40]. Селективні інгібітори Mcl-1 показали багатообіцяючу активність in vivo для декількох типів гематологічних злоякісних пухлин на доклінічних моделях, і три з них, інгібітори S64315, AMG176 і AZD5991, у даний час досліджуються в клінічних випробуваннях [Yang та ін., Eur. J. Med. Chem. 2019 May 8;177:63-75]. Отже, BH3-міметики являють собою надзвичайно привабливий підхід для розроблення нових методів лікування в онкології, а також у галузі імунопатологічних і аутоімунних захворювань. Зокрема, є потреба в малих молекулах, які селективно інгібують білок Bcl-xL. Цей винахід задовольняє цю потребу.

КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТНОСТІ ЦЬОГО ВИНАХОДУ

Цей винахід забезпечує сильні селективні інгібітори BCL-xL формули (I) згідно з наведеним нижче визначенням. У цій заявці показано, що ці сполуки здатні індукувати апоптоз ракових клітин in vivo, запускаючи регрес пухлини в мишей. У зв'язку з їхніми проапоптотичними властивостями сполуки цього винаходу можуть становити інтерес для лікування патологій із залученням дерегулювання апоптозу, таких як, наприклад, злоякісні новоутворення, аутоімунні захворювання та захворювання імунної системи. Крім того, ці сполуки добре переносилися мишами без клінічно значущої втрати маси тіла під час лікування ефективними дозами, вказуючи на допустимий терапевтичний інтервал щодо застосування цих малих молекул, націлених на Bcl-xL, у лікуванні раку. Цілком відповідно до раніше описаної ролі Bcl-xL в регуляції тривалості життя тромбоцитів [Zhang та ін., Cell Death Differ. 2007 May; 14(5): 943-51; Mason та ін., Cell. 2007 Mar 23;128(6):1173-86], спостерігалося зниження числа циркулюючих тромбоцитів після лікування мишей згаданими інгібіторами та його відновлення після припинення лікування. З огляду цього впливу на виживаність тромбоцитів, інгібітори BCL-xL цього винаходу також можна застосовувати для лікування захворювань або станів, що характеризуються надмірною або дерегульованою активністю тромбоцитів, таких як, наприклад, протромботичні стани.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У першому варіанті здійснення (E1) цей винахід забезпечує сполуку формули (I):



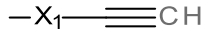
(I),

де:

- $R_1$ і $R_2$ незалежно один від одного являють собою групу, вибрану з водню; лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкілу, необов'язково заміщеного гідроксильною або $C_1$-$C_6$алкоксигрупою; $C_3$-$C_6$циклоалкілу; трифторметилу; лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкіленгетероциклоалкілу, де гетероциклоалкільна група необов'язково заміщена лінійною або розгалуженою $C_1$-$C_6$алкільною групою;

або $R_1$ і $R_2$ разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють $C_3$-$C_6$циклоалкіленову групу,

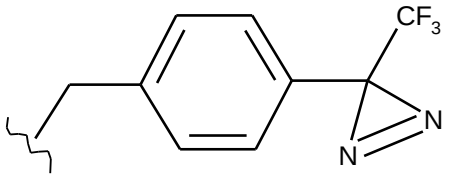
- $R_3$ являє собою групу, вибрану з водню; $C_3$-$C_6$циклоалкілу; лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкілу; - $X_1$-$NR_aR_b$; -$X_1$-$N^+R_aR_bR_c$; -$X_1$-O-$R_c$; -$X_1$-$COOR_c$; -$X_1$-$PO(OH)_2$; -$X_1$-$SO_2(OH)$; -$X_1$-$N_3$ і



,

- $R_a$ і $R_b$ незалежно один від одного являють собою групу, вибрану з водню; гетероциклоалкілу; - $SO_2$- фенілу, де феніл може заміщатися лінійним або розгалуженим $C_1$-$C_6$алкілом; лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкілу, необов'язково заміщеного однією або двома гідроксильними групами; $C_1$-$C_6$алкілен-$SO_2OH$; $C_1$-$C_6$алкілен-$SO_2O^-$; $C_1$-$C_6$алкілен-COOH; $C_1$-$C_6$алкілен-$PO(OH)_2$; $C_1$-$C_6$алкілен-$NR_dR_e$; $C_1$-$C_6$алкілен-$N^+R_dR_eR_f$; $C_1$-$C_6$алкіленфенілу, де феніл може заміщатися $C_1$-$C_6$алкоксигрупою;

групи:



;

або $R_a$ і $R_b$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють цикл $B_1$;

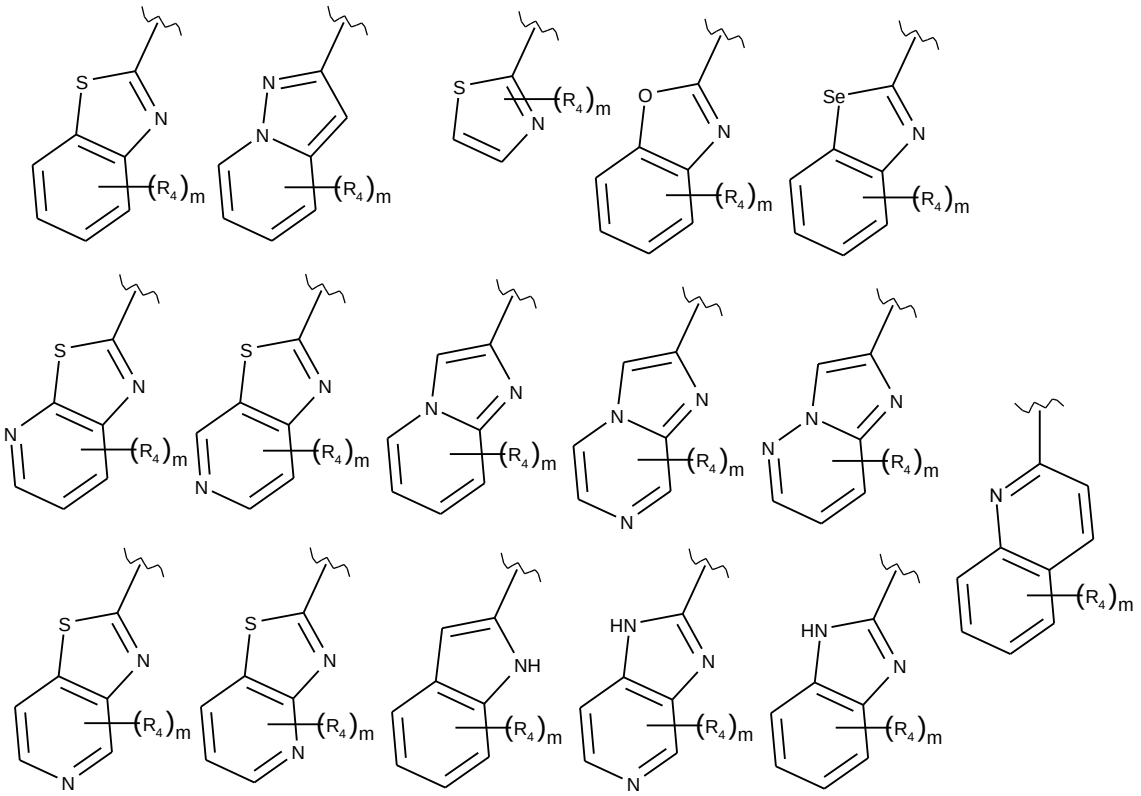
або $R_a$, $R_b$ і $R_c$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють містковий $C_3$-$C_8$гетероциклоалкіл,

- $R_c$, $R_d$, $R_e$, $R_f$ незалежно один від одного являють собою водень або лінійну або розгалужену $C_1$-$C_6$алкільну групу,

або $R_d$ і $R_e$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють цикл $B_2$,

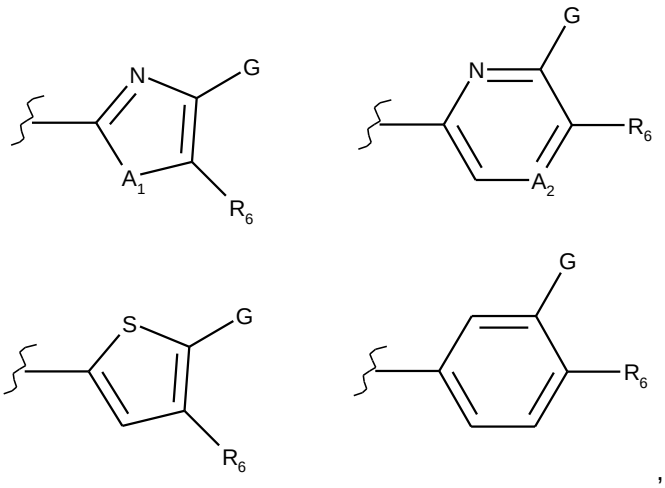
або $R_d$, $R_e$ і $R_f$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють містковий $C_3$-$C_8$гетероциклоалкіл,

- $Het_1$ являє собою групу, вибрану з:



,

- $Het_2$ являє собою групу, вибрану з:



,

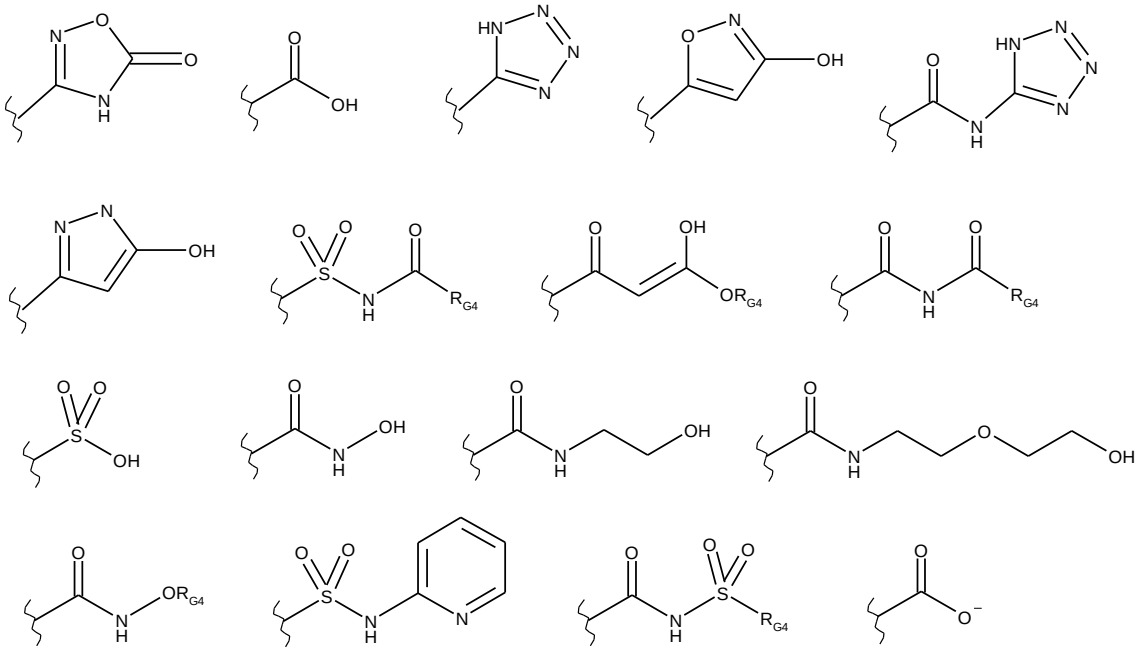
- $A_1$ являє собою -NH -, - N ($C_1$-$C_3$алкіл), O, S або Se,
- $A_2$ являє собою N, CH або C($R_5$),
- G вибирають із групи, що складається з:

-C(O)$OR_{G3}$, -C(O)$NR_{G1}R_{G2}$, -C(O)$R_{G2}$, -$NR_{G1}$C(O)$R_{G2}$, -$NR_{G1}$C(O)$NR_{G1}R_{G2}$, -OC(O)$NR_{G1}R_{G2}$, -$NR_{G1}$C(O)$OR_{G3}$, -C(=N$OR_{G1}$)$NR_{G1}R_{G2}$, -$NR_{G1}$C(=NCN)$NR_{G1}R_{G2}$, -$NR_{G1}S(O)_2NR_{G1}R_{G2}$, -$S(O)_2R_{G3}$, -$S(O)_2NR_{G1}R_{G2}$, -$NR_{G1}S(O)_2R_{G2}$, -$NR_{G1}$C(=$NR_{G2}$)$NR_{G1}R_{G2}$, -C(=S)$NR_{G1}R_{G2}$, -C(=$NR_{G1}$)$NR_{G1}R_{G2}$, галогену, - $NO_2$ і - CN, де:

- $R_{G1}$ і $R_{G2}$ у кожному випадку кожен незалежно вибирають із групи, що складається з водню, $C_1$-$C_6$алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами галогену, $C_2$-$C_6$алкенілу, $C_2$-$C_6$алкінілу, $C_3$-$C_6$циклоалкілу, фенілу і - $(CH_2)_{1-4}$-фенілу;
- $R_{G3}$ вибирають із групи, що складається з $C_1$-$C_6$алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами галогену, $C_2$-$C_6$алкенілу, $C_2$-$C_6$алкінілу, $C_3$-$C_6$циклоалкілу, фенілу і - $(CH_2)_{1-4}$-фенілу; або

$R_{G1}$ і $R_{G2}$, разом з атомом, до якого кожен з них приєднаний, об'єднані з утворенням $C_3$-

$C_8$гетероциклоалкіла; або, як альтернатива, G вибирають із групи, що складається з:



де $R_{G4}$ вибирають із $C_1$-$C_6$алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами галогену, $C_2$-$C_6$алкенілу, $C_2$-$C_6$алкінілу і $C_3$-$C_6$циклоалкілу,

- $R_4$ являє собою водень, атом фтору, хлору або брому, метильну, гідроксильну або метоксигрупу,

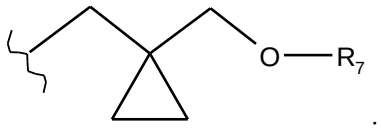
- $R_5$ являє собою групу, вибрану з $C_1$-$C_6$алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами галогену; $C_2$-$C_6$алкенілу; $C_2$-$C_6$алкінілу; галогену або-CN,

- $R_6$ являє собою групу, вибрану з:

водню;

-$C_2$-$C_6$алкенілу;

-$X_2$-O-$R_7$;



;

-$X_2$-$NSO_2$-$R_7$;

-C=C($R_9$)-$Y_1$-O-$R_7$;

$C_3$-$C_6$циклоалкілу;

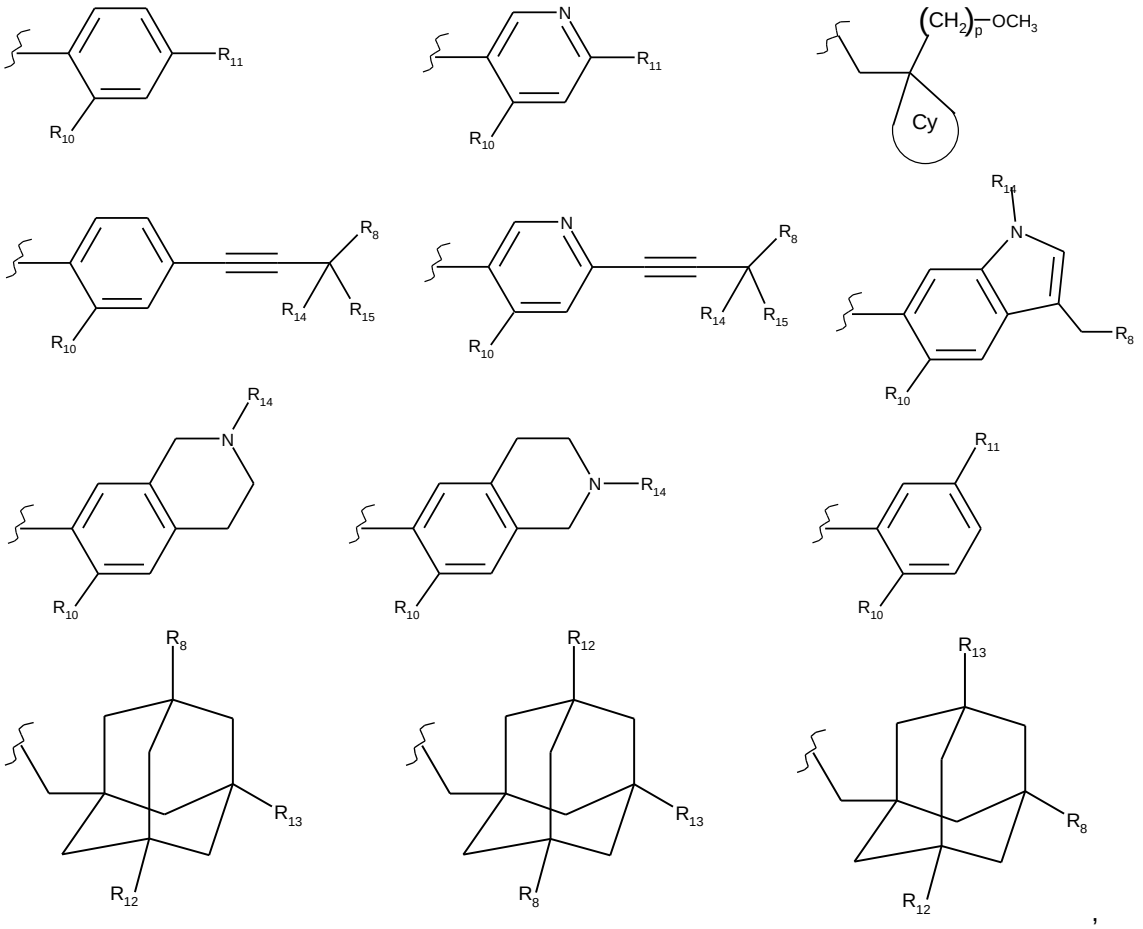
$C_3$-$C_6$гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного гідроксильною групою;

$C_3$-$C_6$циклоалкілен-$Y_2$-$R_7$;

групи $C_3$-$C_6$гетероциклоалкілен-$Y_2$-$R_7$,

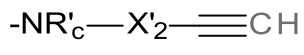
групи гетероарилен-$R_7$, необов'язково заміщеної лінійною або розгалуженою $C_1$-$C_6$алкільною групою,

- $R_7$ являє собою групу, вибрану з: лінійної або розгалуженої $C_1$-$C_6$алкільної групи; ($C_3$-$C_6$)циклоалкілен-$R_8$; або:



де Cy являє собою $C_3$-$C_8$циклоалкіл,

- $R_8$ являє собою групу, вибрану з водню; лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкілу, - $NR'_aR'_b$; $-NR'_a-CO-OR'_c$; $-NR'_a-CO-R'_c$; $-N^+R'_aR'_bR'_c$; $-O-R'_c$; $-NH-X'_2-N^+R'_aR'_bR'_c$; $-O-X'_2-NR'_aR'_b$, $-X'_2-NR'_aR'_b$, $-NR'_c-X'_2-N_3$ і:



,

- $R_9$ являє собою групу, вибрану з лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкілу, трифторметилу, гідроксилу, галогену, $C_1$-$C_6$алкокси,

- $R_{10}$ являє собою групу, вибрану з водню, фтору, хлору, брому, - $CF_3$ і метилу,

- $R_{11}$ являє собою групу, вибрану з водню, $C_1$-$C_3$алкілен-$R_8$, $-O-C_1$-$C_3$алкілен-$R_8$, $-CO-NR_hR_i$ і-$CH=CH-C_1$-$C_4$алкілен-$NR_hR_i$, $-CH=CH-CHO$, $C_3$-$C_8$циклоалкілен-$CH_2$-$R_8$, $C_3$-$C_8$гетероциклоалкілен-$CH_2$-$R_8$,

- $R_{12}$ і $R_{13}$ незалежно один від одного являють собою атом водню або метильну групу,

- $R_{14}$ і $R_{15}$ незалежно один від одного являють собою водень або метильну групу, або $R_{14}$ і $R_{15}$ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклогексил,

- $R_h$ і $R_i$ незалежно один від одного являють собою водень або лінійну або розгалужену $C_1$-$C_6$алкільну групу,

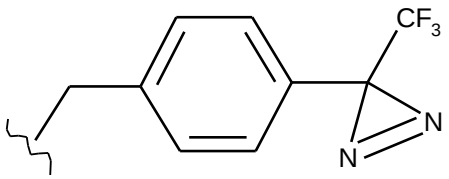
- $X_1$ і $X_2$ незалежно один від одного являють собою лінійну або розгалужену $C_1$-$C_6$алкіленову групу, необов'язково заміщену однією або двома групами, вибраними з трифторметилу, гідроксилу, галогену, $C_1$-$C_6$алкокси,

- $X'_2$ являє собою лінійний або розгалужений $C_1$-$C_6$алкілен,

- $R'_a$ і $R'_b$ незалежно один від одного являють собою групу, вибрану з водню; гетероциклоалкілу; - $SO_2$- фенілу, де феніл може заміщатися лінійним або розгалуженим $C_1$-$C_6$алкілом; лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкілу, необов'язково заміщеного однією або двома гідроксильними або $C_1$-$C_6$алкоксигрупами; $C_1$-$C_6$алкілен-$SO_2OH$; $C_1$-$C_6$алкілен-$SO_2O^-$; $C_1$-$C_6$алкілен-COOH; $C_1$-$C_6$алкілен-$PO(OH)_2$; $C_1$-$C_6$алкілен-$NR'_dR'_e$; $C_1$-$C_6$алкілен-$N^+R'_dR'_eR'_f$; $C_1$-$C_6$алкілен-O-$C_1$-$C_6$алкілен-OH; $C_1$-$C_6$алкіленфенілу, де феніл може заміщатися гідроксильною

або $C_1$-$C_6$алкоксигрупою;

групи:



,

або R'$_a$ і R'$_b$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють цикл $B_3$,

або R'$_a$, R'$_b$ і R'$_c$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють містковий $C_3$-$C_8$гетероциклоалкіл,

- R'$_c$, R'$_d$, R'$_e$, R'$_f$ незалежно один від одного являє собою водень або лінійну, або розгалужену $C_1$-$C_6$алкільну групу,

або R'$_d$ і R'$_e$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють цикл $B_4$,

або R'$_d$, R'$_e$ і R'$_f$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють містковий $C_3$-$C_8$гетероциклоалкіл,

- $Y_1$ являє собою лінійний або розгалужений $C_1$-$C_4$алкілен,

- $Y_2$ являє собою зв'язок, - O -, - O-$CH_2$-, -O-CO-, -O-$SO_2$-, -$CH_2$-, -$CH_2$-O, -$CH_2$-CO-, -$CH_2$-$SO_2$-,-$C_2H_5$-, -CO-, -CO-O-, -CO-$CH_2$-, -CO-NH-$CH_2$-, -$SO_2$-, -$SO_2$-$CH_2$-, -NH-CO-, -NH-$SO_2$-,

- m=0, 1 або 2,

- p=1, 2, 3 або 4,

- $B_1$, $B_2$, $B_3$ і $B_4$ незалежно один від одного являють собою $C_3$-$C_8$гетероциклічну групу, яка: (i) може являти собою моно- або біциклічну групу, де біциклічна група включає конденсовану, місткову або спірокільцеву систему, (ii) може містити, додатково до атома азоту, один або два гетероатоми, незалежно вибраних із кисню, сірки та азоту, (iii) може заміщатися однією або двома групами, вибраними з: фтору, брому, хлору, лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкілу, гідроксилу, - $NH_2$, оксо або піперидинілу,

за цієї умови також треба розуміти, що:

- "арил" означає фенільну, нафтильну, біфенільну або інденільну групу,

- "гетероарил" означає будь-яку моно- або біциклічну групу, що складається з 5-10 членів кільця, яка має щонайменше один ароматичний фрагмент і містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних із кисню, сірки та азоту (включно з четвертинним атомом азоту),

- "циклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну неароматичну карбоциклічну групу, що містить від 3 до 10 членів кільця, яка може включати в себе конденсовані, місткові або спірокільцеві системи,

- "гетероциклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну неароматичну карбоциклічну групу, що складається з 3-10 членів кільця, і містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних із кисню, сірки SO, $SO_2$ і азоту, за цієї умови треба розуміти, що біциклічна група може бути конденсованого або спірокільцевого типу,

- гетероарилен, циклоалкілен, гетероциклоалкілен означають двовалентний гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл,

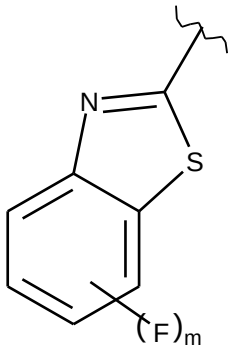
їхні енантіомери та діастереоізомери та їхні солі приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Серед фармацевтично прийнятних кислот можна згадати, без будь-якого обмеження, хлоридну кислоту, бромідну кислоту, сірчану кислоту, фосфітну кислоту, оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту, молочну кислоту, піровиноградну кислоту, малонову кислоту, янтарну кислоту, глутарову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, малеїнову кислоту, лимонну кислоту, аскорбінову кислоту, щавлеву кислоту, метансульфонову кислоту та камфорну кислоту.

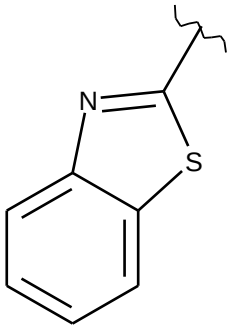
Серед фармацевтично прийнятних основ можна згадати, буз будь-якого обмеження, гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін і трет-бутиламін.

Далі описані додаткові пронумеровані варіанти здійснення (E) цього винаходу. Треба розуміти, що ознаки, конкретно зазначені в кожному варіанті здійснення, можна комбінувати з іншими конкретно зазначеними ознаками із забезпеченням додаткових варіантів здійснення цього винаходу.

E2. Сполука відповідно до варіанту E1, де $Het_1$ являє собою:



або



.

E3. Сполука відповідно до варіанту E1 або E2, де $R_1$ являє собою метильну групу і $R_2$ являє собою атом водню.

E4. Сполука відповідно до варіанту E1 або E2, де кожен з $R_1$ і $R_2$ являє собою метильну групу або атом водню.

E5. Сполука відповідно до варіанту E1 або E2, де $R_1$ або $R_2$ являє собою лінійний або розгалужений $C_1$-$C_6$алкіл, необов'язково заміщений гідроксильною або $C_1$-$C_6$алкоксигрупою, краще групу, вибрану з метилу, метоксиметилу, гідроксиметилу, етилу та проп-2-ілу.

E6. Сполука відповідно до варіанту E1 або E2, де $R_1$ або $R_2$ являє собою $C_3$-$C_6$циклоалкільну, краще циклопропільну групу.

E7. Сполука відповідно до варіанту E1 або E2, де $R_1$ являє собою трифторметильну групу.

E8. Сполука відповідно до варіанту E1 або E2, де $R_2$ являє собою лінійну або розгалужену $C_1$-$C_6$алкіленгетероциклоалкільну, краще (4-метилпіперазин-1-іл)пропільну групу.

E9. Сполука відповідно до варіанту E1 або E2, де $R_1$ і $R_2$ разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклогексенову або циклопентенову групу.

E10. Сполука відповідно до будь-якого з варіантів E1-E9, де $R_3$ являє собою атом водню або метильну групу.

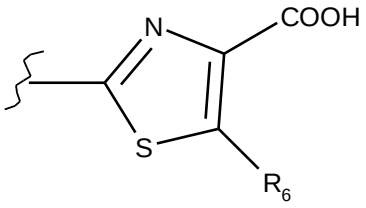
E11. Сполука відповідно до будь-якого з варіантів E1-E9, де $R_3$ являє собою-$X_1$-$PO(OH)_2$, -$X_1$-$SO_2(OH)$, -$X_1$-$NR_aR_b$; -$X_1$-$N^+R_aR_bR_c$, де $R_a$ або $R_b$, або обидва з них, являють собою групу, вибрану з $C_1$-$C_6$алкілен-$SO_2OH$, $C_1$-$C_6$алкілен-$SO_2O^-$ і $C_1$-$C_6$алкілен-$PO(OH)_2$.

E12. Сполука відповідно до будь-якого з варіантів E1-E9, де $R_8$ являє собою-$NR'_aR'_b$; -$N^+R'_aR'_bR'_c$; -NH-$X'_2$-$N^+R'_aR'_bR'_c$, де $r'_a$ і $R'_b$, або обидва з них, являють собою групу, вибрану з $C_1$-$C_6$алкілен-$SO_2OH$ і $C_1$-$C_6$алкілен-$PO(OH)_2$.

E13. Сполука відповідно до будь-якого з варіантів E1-E9, де $R_3$ являє собою групу, вибрану з етилу, пропілу; 2-метоксіетилу, 2-(морфолін-4-іл)етилу, 3-(морфолін-4-іл)пропілу, 3-діетиламінопропілу, 3-метоксипропілу, 3-гідроксипропілу, 3,4-дигідроксибутилу, 4-метокси-3-гідроксибутилу, 4-гідрокси-3-метоксибутилу, 2,3-дигідроксипропілу, 4,5-дигідроксипентилу, 4-гідроксибутилу, 3-гідрокси-2-морфолінопропілу, 5-гідрокси-4-метоксипентилу, 5-морфоліно-4-гідроксипентилу, 3-гідрокси-2-метоксипропилу, 5-[2-(диметиламіно)етилметиламіно]-4-гідроксипентилу, 5-гідроксипентилу, 5-метокси-4-гідроксипентилу, 5-(диметиламіно)-4-гідроксипентилу, 4-гідрокси-5-(триметиламоніо)пентилу, 5-[3-сульфонатпропілдиметиламоніо]-4-гідроксипентилу, 4-гідрокси-5-(метиламіно)пентилу, 3-карбоксипропілу, 5-[метил(4-піперидил)аміно]пентилу, 5-(2-морфоліноетиламіно)пентилу, 5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно]пентилу, 4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно)бутилу, 4-гідрокси-5-[метил-[2-(метиламіно)етил]аміно]пентилу, 5-[2-(діетиламіно)етиламіно]-4-гідроксипентилу, 5-(4-аміно-1-піперидил)-4-гідроксипентилу, 4-гідрокси-5-піперазин-1-ілпентилу, 5-[2-(1-піперидил)етиламіно]пентилу, 4-(4-аміно-1-піперидил)бутилу, 4-[2-(діетиламіно)етиламіно]бутилу, 5-(4-аміно-1-піперидил)пентилу, 4-[метил-[2-(метиламіно)етил]аміно]бутилу, 4-(2-морфоліноетиламіно)бутилу, 4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно)бутилу, 4-[(1-метил-4-піперидил)аміно]бутилу, 5-[2-(діетиламіно)етиламіно]пентилу, 4-піперазин-1-ілбутилу, 4-(метиламіно)бутилу, 5-піперазин-1-ілпентилу, 5-[метил-[2-(метиламіно)етилу, 5-амінопентилу, 4-амінобутилу, 5-(метиламіно)пентилу, 5-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіламіно]пентилу, 4-гідрокси-5-[метил(2-фосфоноетил)аміно]пентилу, 6-(диметиламіно)гексилу, 3-(диметиламіно)пропілу, 2-(триметиламоніо)етилу, 3-(триметиламоніо)пропілу, 2-(диметиламіно)етилу, 4-(диметиламіно)бутилу, 5-[3-сульфонатпропілдиметиламоніо]пентилу, 4-(триметиламоніо)бутилу, 4-гідрокси-5-хінуклідин-1-ій-1-ілпентилу, 4-гідрокси-5-(1-аза-4-азоніябіцикло[2.2.2]октан-4-іл)пентилу, 4-гідрокси-5-(4-метилморфолін-4-ій-4-іл)пентилу, 5-

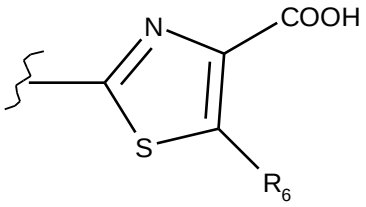
(триметиламоніо)пентилу, 4-гідрокси-5-(1-метилпіперидин-1-ій-1-іл)пентилу, 5-(1,4-диметилпіперазин-1-ій-1-іл)-4-гідроксипентилу, 6-(триметиламоніо)гексилу, 5-[3-гідроксипропіл(диметил)амоніо]пентилу, 5-[2-гідроксіетил(диметил)амоніо]пентилу, 5-[карбоксиметил(диметил)амоніо]пентилу, 5-[карбоксиметил(диметил)амоніо]пентилу, 3-фосфонопропілу, 3-[3-сульфонатпропілдиметиламоніо]пропілу, 3-сульфопропілу, 4-сульфобутилу, 4-фосфонобутилу, 4-карбоксибутилу, 3-амінопропілу, 3-азидопропілу, пент-4-ін-1-ілу, 4-амінобутилу, 4-азидобутилу, гекс-5-ін-1-ілу, 5-азидопентилу.

E14. Сполука відповідно до будь-якого з варіантів E1-E13, де $Het_2$ являє собою:




.

E15. Сполука відповідно до будь-якого з варіантів E1-E13, де $Het_2$ являє собою:

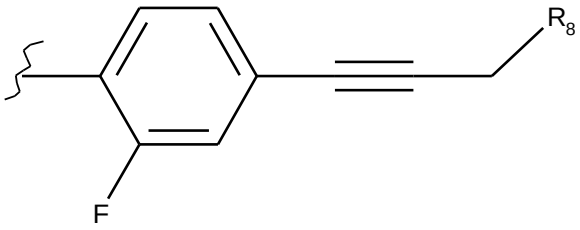



.

E16. Сполука відповідно до варіанту E14 або E15, де $R_6$ являє собою атом водню.

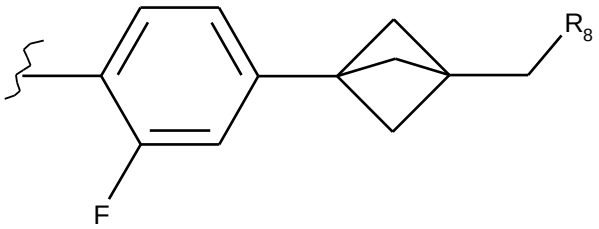
E17. Сполука відповідно до варіанту E14, де $R_6$ являє собою групу $-X_2-O-R_7$, де $X_2$ означає пропіленову групу.

E18. Сполука відповідно до варіанту E17, де $R_7$ являє собою таку групу:



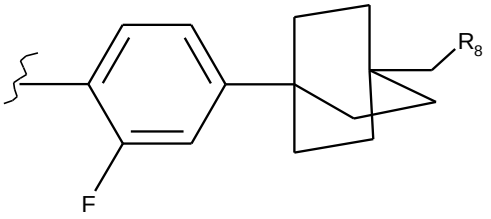

.

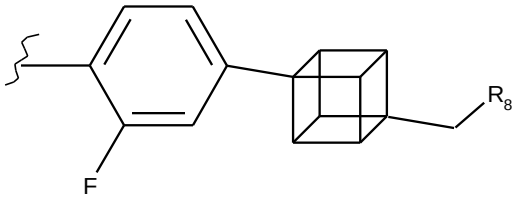
E19. Сполука відповідно до варіанту E17, де $R_7$ являє собою таку групу:




.

E20. Сполука відповідно до варіанту E17, де $R_7$ являє собою таку групу:

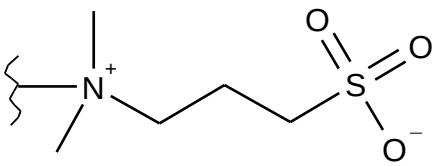


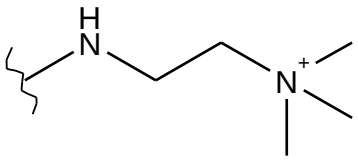



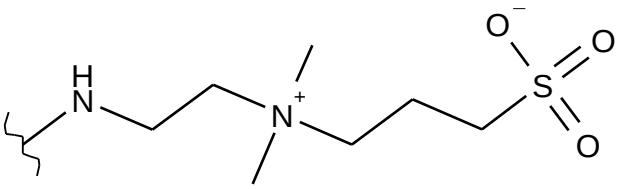

.

E21. Сполука відповідно до будь-якого з варіантів E18-E20, де $R_8$ являє собою $NR'_aR'_b$.

E22. Сполука відповідно до будь-якого з варіантів E18-E20, де $R_8$ являє собою групу, вибрану з диметиламіно, метиламіно, метилетиламіно, діетиламіно, метил[2-(метиламіно)етил]аміно, (2-гідроксіетил)(метил)аміно, 4-морфолінілу, піролідин-1-ілу, 1-піперидилу, [(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно, гідроксилу, біс(3-сульфопропіл)аміно, 3-сульфопропіламіно, метил(3-сульфопропіл)аміно, метил(п- толілсульфоніл) аміно, (4-метоксифеніл)метилметиламіно, 2-(диметиламіно)етиламіно і:



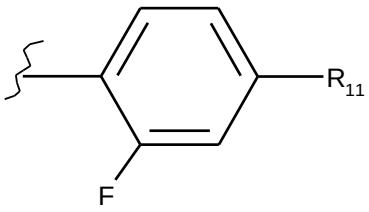




.

E23. Сполука відповідно до будь-якого з варіантів E18-E20, де $R_8$ являє собою групу, вибрану з: 3-піперазин-1-ілу, 4-метилпіперазин-1-ілу, 3-гідроксипропіл(метил)аміно, [(3S)-3,4-дигідроксибутил]-метиламіно, 3-гідроксипропіламіно, [(3S)-3,4-дигідроксибутил]аміно, 4-гідроксибутил(метил)аміно, [(3R)-3,4-дигідроксибутил]-метиламіно, 4-гідроксибутиламіно, [(3R)-3,4-дигідроксибутил]аміно.

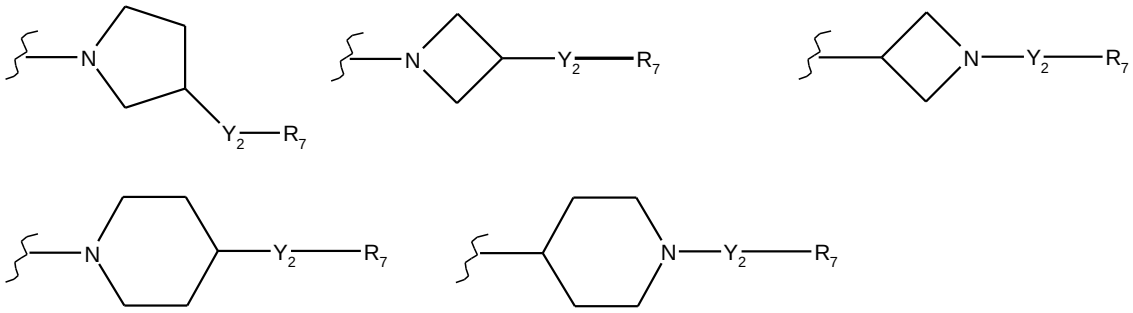
E24. Сполука відповідно до варіанту E17, де $R_7$ являє собою:




,

де $R_{11}$ вибирають із диметилкарбамоїлу, 3-(диметиламіно)пропілу, 3-(метиламіно)пропілу, 3 - (метиламіно)пропілу.

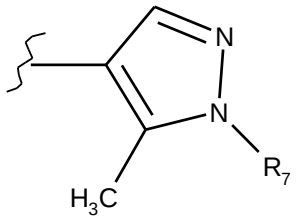
E25. Сполука відповідно до варіанту E14, де $R_6$ являє собою групу $C_3$-$C_6$гетероциклоалкілен-$Y_2$-$R_7$, де гетероциклоалкіленову групу вибирають із:



E26. Сполука відповідно до варіанту E25, де $R_7$ вибирають із метилу, метилетилу, трет-бутилу, 2-метилпропілу та фенілу, краще фенілу.

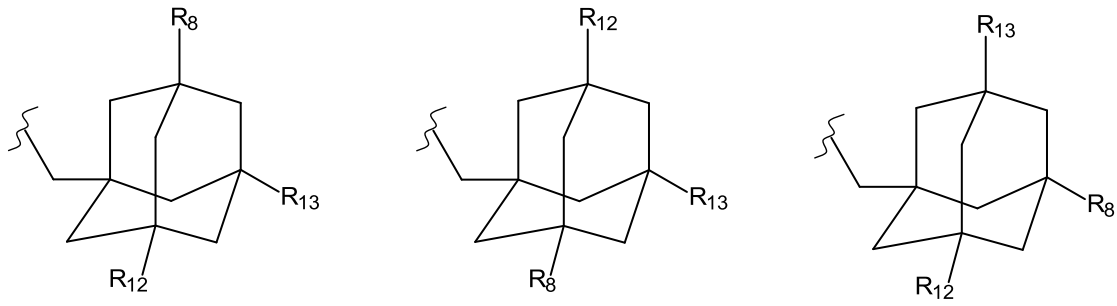
E27. Сполука відповідно до варіанту E14 або E15, де $R_6$ являє собою $-C=C(R_9)-Y_1-O-R_7$, де $Y_1$ означає метиленову групу.

E28. Сполука відповідно до варіанту E14 або E15, де $R_6$ являє собою:



.

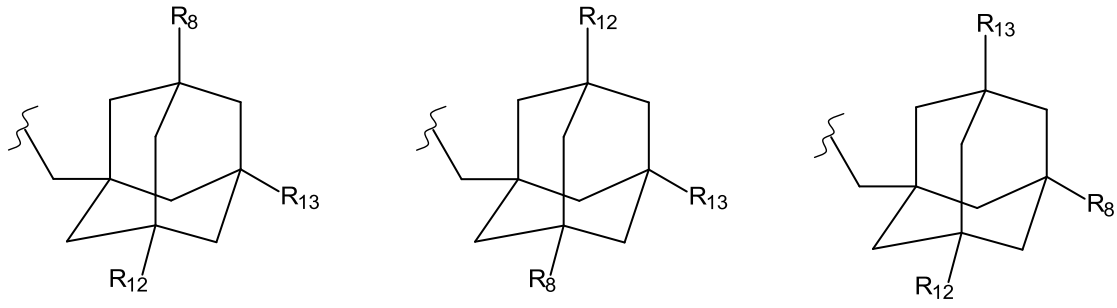
E29. Сполука відповідно до варіанту E28, де $R_7$ являє собою групу, вибрану з:



,

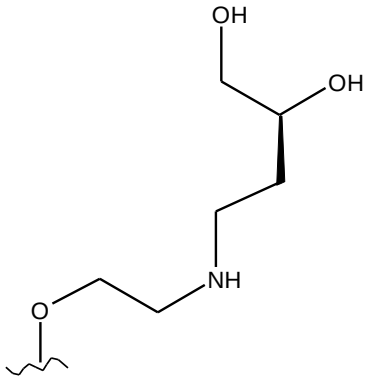
де $R_8$ являє собою $-O-X'_2-NR'_aR'_b$ або $-X'_2-NR'_aR'_b$, краще $-O-X'_2-NR'_aR'_b$.

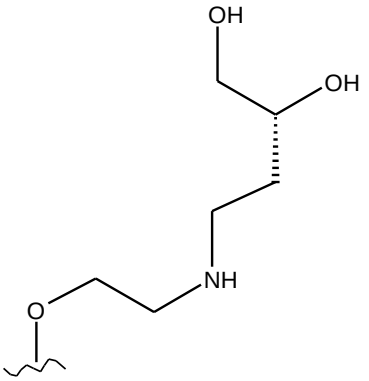
E30. Сполука відповідно до варіанту E28, де $R_7$ являє собою групу, що вибирають із:



,

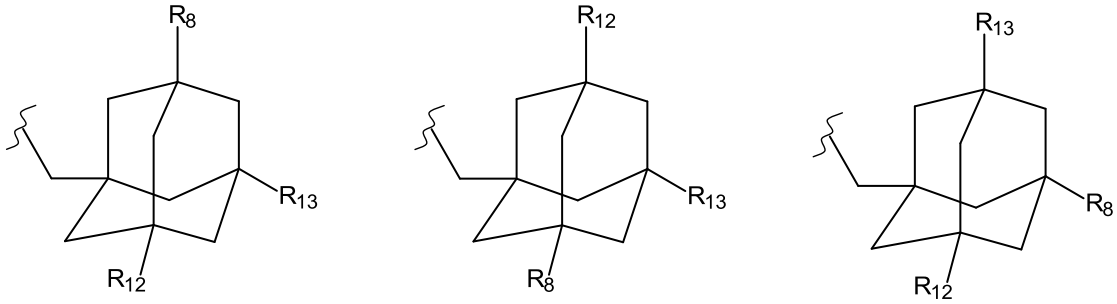
де $R_8$ являє собою групу, що вибирають із водню, 2 - (метиламіно)етокси та:




.

E31. Сполука відповідно до варіанту E28, де $R_7$ являє собою групу, що вибирають із:




,

де $R_8$ являє собою групу, що вибирають із 2-(диметиламіно)етокси, 2-[(2-сульфоетил)аміно]етокси, 2-[метил(2-сульфоетил)аміно]етокси, 2-(3-гідроксипропіламіно)етокси, 2-(3-метоксипропіламіно)етокси, 2-морфоліноетокси, 2-(2-карбоксіетиламіно)етокси, 2-[(3-гідроксифеніл)метиламіно]етокси, 2-(метиламіно)етокси, 2-піролідин-1-ілетокси, 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси, 2-(4-гідроксибутиламіно)етокси, 2-піперазин-1-ілетокси, 2-[3-гідроксипропіл(метил)аміно]етокси, 2-[4-гідроксибутил(метил)аміно]етокси; 2-[[3-гідрокси-2-(гідроксиметил)пропіл]аміно]етокси; 2-[біс(3-гідроксипропіл)аміно]етокси.

E32. Сполука відповідно до варіанту E1, що вибирають із такої групи сполук:

- 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(4-гідроксибутил)аміно)-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]феноксі}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфеноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]феноксі}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3,4-дигідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідрокси-4-метоксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(2,3,-дигідроксипропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4,5-дигідроксипентил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3,4-дигідроксибутил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфеноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідроксипропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-(триметиламоніо)пентил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]тіазол-4-карбоксилат,
- 3-[[5-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-карбокси-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]тіазол-2-іл]аміно]-2-гідроксипентил]-

диметиламоніо]пропан-1-сульфонат,

- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-[метил(3-сульфопропіл)аміно]проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1Н-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
- 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1Н-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-циклопропілпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-(діетиламіно)етиламіно]-4-гідроксипентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідрокси-5-піперазин-1-ілпентил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(2S)-3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метилпропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[4-амінобутил-[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[5-амінопентил-[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)бут-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-(триметиламоніо)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат,
- 3-[2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-4-карбокситіазол-5-іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-ініламіно]етилдиметиламоніо]пропан-1-сульфонат,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-(4-метилморфолін-4-ій-4-іл)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат,
- 2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-4-карбокситіазол-5-іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-ініламіно]етилтриметиламоній,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[6-(триметиламоніо)гексил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-гідроксиетил(диметил)амоніо]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[карбоксиметил(диметил)амоніо]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат,
- 3-[[5-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-карбокси-5-[3-[2-фтор-4-[(E)-3-оксопроп-1-еніл]фенокси]пропіл]тіазол-2-іл]аміно]-2-гідроксипентил]-диметиламоніо]пропан-1-сульфонат,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[1-[(диметиламіно)метил]-3-біцикло[1.1.1]пентаніл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-фосфонопропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-карбоксипропіл)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-ил)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-фосфонопропіл)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-сульфопропіл)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,

- 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-ил)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(4-сульфобутил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфеноксі}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(4-фосфонобутил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфеноксі}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-ил)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(4-карбоксибутил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфеноксі}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(пент-4-ін-1-іл)аміно]-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]феноксі}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{3-[2-фтор-4-(3-{метил[2-(метиламіно)етил]аміно}проп-1-ін-1-іл)фенокси]пропіл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-(2-фтор-4-{3-[(2-гідроксіетил)(метил)аміно]проп-1-ін-1-іл}фенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{3-[2-фтор-4-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)фенокси]пропіл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[5-азидопентил-[6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,

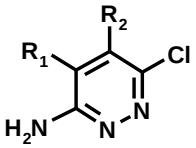
їхні енантіомери та діастереоізомери та їхні солі приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

E33. Сполука відповідно до варіанту E1, що вибирають із такої групи сполук:

- 6-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно]-3-[1-({3-[2-(диметиламіно)етокси]-5,7-диметиладамантан-1-іл}метил)-5-метил-1H-піразол-4-ил]піридин-2-карбонова кислота,
- 6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3-[2-(3-гідроксипропіламіно)етокси]-5,7-диметил-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота,
- 6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3-[2-(3-метоксипропіламіно)етокси]-5,7-диметил-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота,
- 6-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно]-3-(1-{[3-(2-{[(3S)-3,4-дигідроксибутил]аміно}етокси)-5,7-диметиладамантан-1-іл]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-карбонова кислота,
- 6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3,5-диметил-7-(2-морфоліноетокси)-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота,
- 6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3-[2-(2-карбоксіетиламіно)етокси]-5,7-диметил-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота,
- 6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3-[2-[(3-гідроксифеніл)метиламіно]етокси]-5,7-диметил-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфеноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідроксипропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
- 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-(3-піролідин-1-ілпроп-1-ініл)феноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,

їхні енантіомери та діастереоізомери та їхні солі приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

E34. Спосіб отримання сполуки за формулою (I) відповідно до будь-якого з варіантів E1-E33, який відрізняється тим, що як вихідна речовина застосовується сполука за формулою (II):

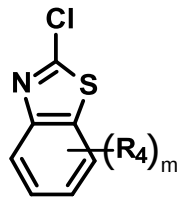



**(II)**

,

де $R_1$ і $R_2$ є такими, як визначено для формули (I),

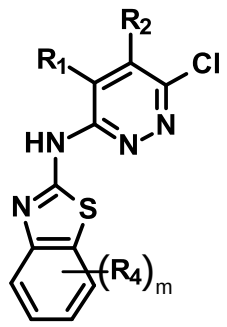
причому зазначену сполуку за формулою (II) піддають реакції Бухвальда у водному або органічному середовищі за наявності паладієвого каталізатора (кращеPd$_2$(dba)$_3$), основи (краще $Cs_2CO_3$ і DIPEA), фосфіну (краще ксантфосу) і сполуки за формулою (III):



**(III)**

,

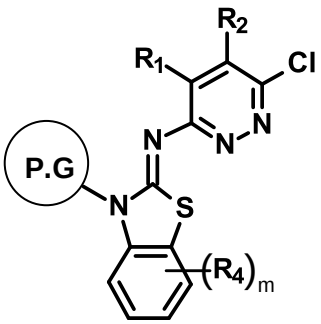
де $R_4$ і m є такими, як визначено для формули (I),
з отриманням сполуки за формулою (IV):



**(IV)**

,

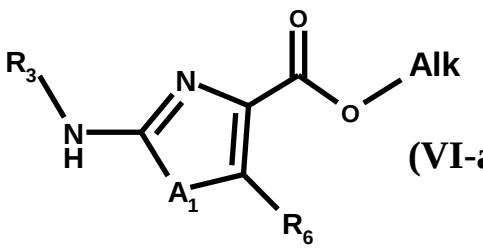
амінну функцію сполуки за формулою (IV) далі захищають з отриманням сполуки за формулою (V):



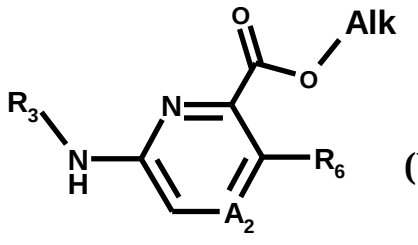
**(V)**

,

де  являє собою захисну групу (краще 2-триметилсилілетоксиметильну групу),
сполуку за формулою (V) далі піддають реакції Бухвальда у водному або органічному середовищі за наявності паладієвого каталізатора (краще $Pd_2(dba)_3$), основи (краще $Cs_2CO_3$ і DIPEA), фосфіну (краще ксантфосу) і сполуки зп формулою (VI):



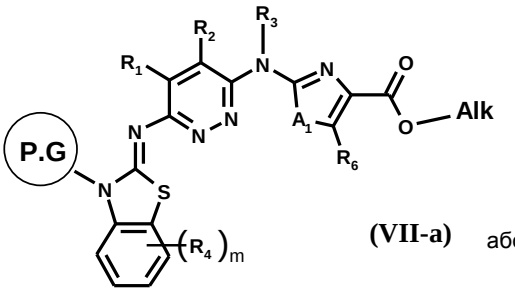
**(VI-a)** або



**(VI-b)**

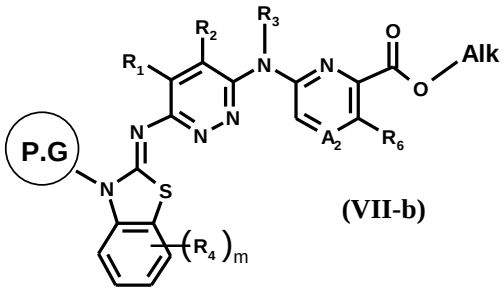
,

де $A_1$, $R_3$ і $R_6$ є такими, як визначено для формули (I), і Alk являє собою $C_1$-$C_6$алкільну групу, з отриманням сполуки за формулою (VII-a) або (VII-b):



(VII-a)

або



(VII-b)

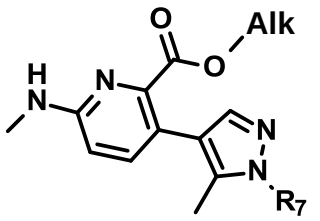
,

і потім з бензотіазольної групи зазначеної сполуки за формулою (VII-a) або (VII-b) знімають захист (краще використовуючи HF×Pyr), а складноефірну функцію гідролізують (краще використовуючи LiOH x $H_2O$) з отриманням сполуки за формулою (I),

причому сполуку за формулою (I) можна очистити згідно зі звичайною методикою розділення, можна перетворити в її солі приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, і необов'язково розділити на її ізомери відповідно до звичайної методики розділення,

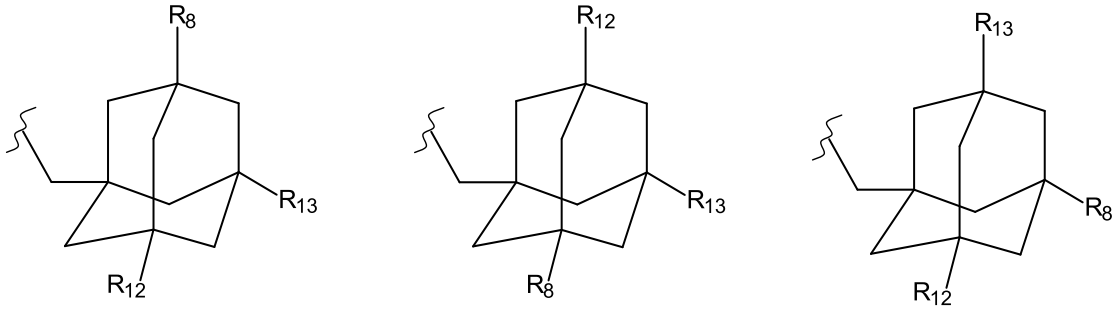
за цієї умови треба розуміти, що в будь-який час, визнаний відповідним за ходом описаного вище способу, гідрокси, аміно, карбоксильні та фосфоногрупи реагентів або проміжних сполук синтезу можуть бути захищені та потім позбавлені захисту, як того вимагає синтез.

E35. Спосіб відповідно до варіанту E34, де сполука (VI-b) являє собою:



,

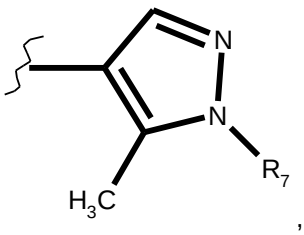
і де $R_7$ вибирають із групи, що складається з:



,

де $R_8$, $R_{12}$ і $R_{13}$ є такими, як визначено для формули (I).

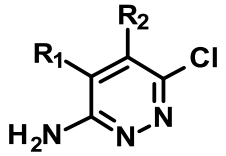
E36. Спосіб отримання сполуки за формулою (I) відповідно до варіанту E28, де $R_6$ являє собою:



,

і $R_7$ є таким, як визначено для формули (I),

який відрізняється тим, що в як вихідну речовину застосовують сполуку за формулою (II):

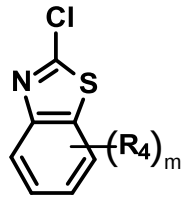


**(II)**

,

де $R_1$ і $R_2$ є такими, як визначено для формули (I),

причому сполуку за формулою (II) піддають реакції Бухвальда у водному або органічному середовищі за наявності паладієвого каталізатора (краще $Pd_2(dba)_3$), основи (краще $Cs_2CO_3$ і DIPEA), фосфіну (краще ксантфосу) і сполуки за формулою (III):

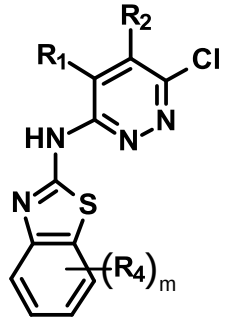


**(III)**

,

де $R_4$ і m є такими, як визначено для формули (I),

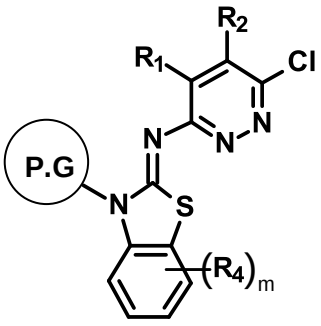
з отриманням сполуки за формулою (IV):



**(IV)**

,

амінну функцію сполуки за формулою (IV) далі захищають з отриманням сполуки за формулою (V):

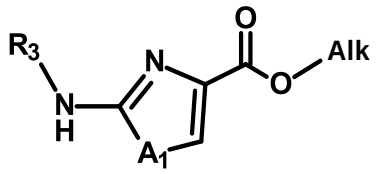


**(V)**

,

де  являє собою захисну групу (краще 2-триметилсилілетоксиметильну групу),

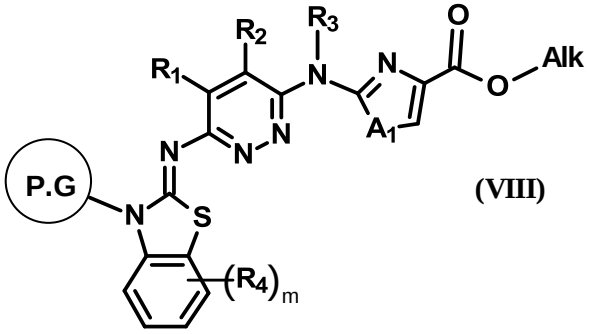
сполуку за формулою (V) далі піддають реакції Бухвальда у водному або органічному середовищі за наявності паладієвого каталізатора (краще $Pd_2(dba)_3$), основи (краще $Cs_2CO_3$ і DIPEA), фосфіну (краще ксантфосу) і сполуки за формулою (VI):



(VI')

,

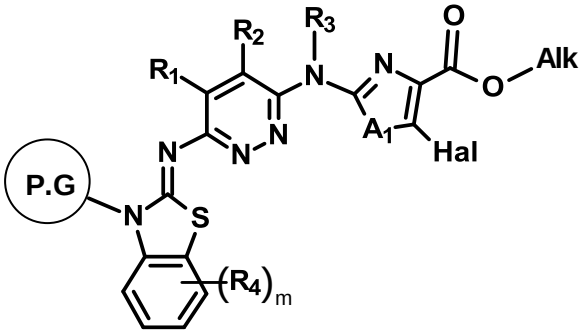
де $A_1$ і $R_3$ є такими, як визначено для формули (I), і Alk являє собою $C_1$-$C_6$алкільну групу, з отриманням сполуки за формулою (VIII):



(VIII)

,

сполуку формули (VIII) піддають галогенуванню (краще з використанням N-бромсукциніміду або N-йодсукциніміду) з отриманням сполуки за формулою (IX):

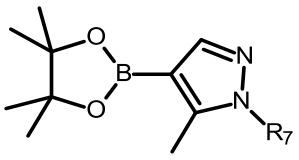


(IX)

,

де Hal являє собою атом галогену,

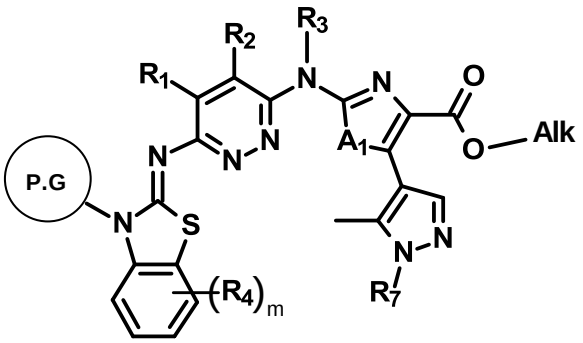
сполуку за формулою (IX) далі піддають реакції поєднання в водному або органічному середовищі за наявності паладієвого каталізатора (переважно Pd (dppf)$Cl_2$), основи (краще карбонату калію), зі сполукою за формулою (X):



(X)

,

з отриманням сполуки за формулою (XI):




**(XI)**

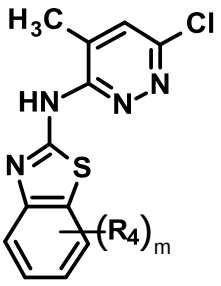
,

і потім з бензотіазольної групи зазначеної сполуки за формулою (XI) знімають захист (краще використовуючи HF×Pyr), а складноефірну функцію гідролізують (краще використовуючи LiOH x $H_2O$) з отриманням сполуки за формулою (I),

причому сполуку за формулою (I) можна очистити згідно зі звичайною методикою розділення, можна перетворити в її солі приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, і необов'язково розділити на її ізомери відповідно до звичайної методики розділення,

за цієї умови треба розуміти, що в будь-який час, визнаний відповідним за ходом описаного вище способу, гідрокси, аміно, карбоксильні та фосфоногрупи реагентів або проміжних сполук синтезу можуть бути захищені та потім позбавлені захисту, як того вимагає синтез.

E37. Проміжна сполука синтезу відповідно до варіанту E34 або E36, яка являє собою:

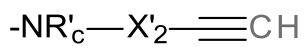



,

де $R_4$ і m є такими, як визначено для загальної формули (I), краще $R_4$ являє собою атом водню.

E38. Сполука відповідно до варіанту E1, де $R_4$ являє собою водень, атом фтору, хлору або брому, метильну або метоксигрупу.

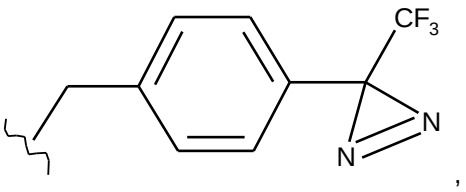
E39. Сполука відповідно до варіанту E1, де $R_8$ являє собою групу, що вибирають із водню; лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкілу, -$NR'_aR'_b$; -$NR'_a$-CO-$OR'_c$; -$N^+R'_aR'_bR'_c$; -O-R'c; -NH-$X'_2$-$N^+R'_aR'_bR'_c$; -O-$X'_2$-$NR'_aR'_b$, -$NR'_c$-$X'_2$-$N_3$ і:




.

E40. Сполука відповідно до E1, де $R'_a$ і $R'_b$ незалежно один від одного являють собою групу, що вибирають із водню; гетероциклоалкілу; -$SO_2$- фенілу, де феніл може заміщатися лінійним або розгалуженим $C_1$-$C_6$алкілом; лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкілу, необов'язково заміщеного однією або двома гідроксильними групами; $C_1$-$C_6$алкілен-$SO_2OH$; $C_1$-$C_6$алкілен-$SO_2O^-$; $C_1$-$C_6$алкілен-COOH; $C_1$-$C_6$алкілен-$PO(OH)_2$; $C_1$-$C_6$алкілен-$NR'_dR'_e$; $C_1$-$C_6$алкілен-$N^+R'_dR'_eR'_f$; $C_1$-$C_6$алкілен-O-$C_1$-$C_6$алкілен-OH; $C_1$-$C_6$алкіленфенілу, де феніл може заміщатися $C_1$-$C_6$алкоксигрупою;

групи:




,

або $R'_a$ і $R'_b$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють цикл $B_3$,

або $R'_a$, $R'_b$ і $R'_c$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють містковий $C_3$-$C_8$гетероциклоалкіл.

E41. Сполука відповідно до будь-якого з варіантів E1-E31, де m=1.

Фармакологічне дослідження сполук цього винаходу показало, що вони мають проапоптотичні властивості. Здатність реактивувати апоптотичний процес у клітинах становить великий терапевтичний інтерес для лікування злоякісних новоутворень і імунопатологічних і аутоімунних захворювань. Зокрема, сполуки відповідно до винаходу будуть корисні для лікування хемо- або радіорезистентних злоякісних новоутворень.

В іншому варіанті здійснення сполуку цього винаходу можна застосовувати для лікування захворювань або станів, що характеризуються надмірною або дерегульованою активністю тромбоцитів, особливо протромботичних станів.

Термін "лікувати" або "лікування" будь-якого захворювання або порушення, що використовується в цій заявці, стосується в одному варіанті здійснення зменшення інтенсивності захворювання або порушення (тобто уповільнення або припинення, або зменшення розвитку захворювання, або щонайменше одного з його клінічних симптомів). В іншому варіанті здійснення термін "лікувати" або "лікування" стосується пом'якшення або зменшення інтенсивності щонайменше одного фізичного параметра, включно з тими, які можуть не відчуватися пацієнтом. У ще одному варіанті здійснення термін "лікувати" або "лікування" стосується модуляції захворювання чи порушення або фізично (наприклад, стабілізація відчутного симптому), або фізіологічно (наприклад, стабілізація фізичного параметра), або й того, й іншого.

Серед намічених у цій заявці варіантів лікування злоякісних новоутворень можна зазначити, не маючи на увазі будь-яке обмеження, лікування гематологічних злоякісних пухлин і солідних пухлин. Гематологічні злоякісні пухлини включають у себе мієлому, зокрема множинну мієлому, лімфому, зокрема неходжкінську лімфому (NHL) і більш конкретно дифузну В-великоклітинну лімфому (DLBCL), і лейкоз, зокрема хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз (T-ALL), В-клітинний гострий лімфобластний лейкоз (B-ALL) і гострий мієлоцитарний лейкоз (AML). Солідні пухлини включають рак сечового міхура, головного мозку, молочної залози, матки, стравоходу та печінки, колоректальний рак, рак нирки, меланому, рак яєчників, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози та рак легенів, зокрема недрібноклітинний рак легенів і дрібноклітинний рак легенів.

Зокрема, T-ALL виникає в результаті лейкемічної трансформації попередників клітин тимуса і їхнє блокування на певних стадіях диференціації. Незважаючи на цінну інформацію, нещодавно отриману в результаті великих досліджень молекулярних і клітинних механізмів, відповідальних за виникнення і прогресування T-ALL, ці знання не знайшли втілення в ефективних методах таргетної терапії. Поточні клінічні методи лікування включають хіміотерапію, пов'язану або не пов'язану з трансплантацією гематопоетичних стовбурових клітин із коефіцієнтами виживання, що залишаються на рівні приблизно 50 і 70 % у випадку відповідно дорослих і дітей. Як у дітей, так і в дорослих рецидиви демонструють дуже поганий прогноз, що посилює необхідність виявлення нових терапевтичних методів лікування [Passaro та ін., Immunol. Rev. 2016 May;271(1):156-72]. Показано, що подвійні інгібітори Bcl-2 / Bcl-xL, подібні до ABT-263 та ABT-737, мають багатообіцяючу активність у моделях ксенотрансплантатів, отриманих від пацієнтів з T-ALL [Van Delft та ін. Cancer Cell 2006;10:389-99; Suryani та ін., Clin. Cancer Res. 2014,20:4520-31]. В інших дослідженнях повідомлялося про диференціальну потребу в Bcl-xL або Bcl-2 для виживання зрілих у зіставленні з дуже незрілими (підгрупа ETP) T-ALL [Chonghaile та ін., Cancer Discov. 2014;4:1074-87]. Описаний раніше селективний BCL-xL інгібітор A-1331852, як також було показано, має in vitro і in vivo активність у моделі ксенотрансплантата лінії зрілих клітин MOLT-4 T-ALL [Leverson та ін., Sci. Transl. Med. 2015 Mar 18;7(279):279ra40]. В окремому варіанті здійснення інгібування росту пухлини також спостерігали в моделі ксенотрансплантата MOLT-4 після лікування інгібіторами Bcl-xL цього винаходу. Ці дані підтверджують застосування сполук відповідно до цього винаходу для лікування T-ALL.

Серед намічених у цій заявці варіантів лікування аутоімунних захворювань можна зазначити, не маючи на увазі будь-яке обмеження, лікування ревматоїдного артриту (RA) і системного червоного вовчака (SLE).

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять щонайменше одну сполуку за формулою (I) як активний компонент, у комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними наповнювачами. Зокрема, такі фармацевтичні композиції цікаві для застосування як проапоптотичні та/або антипроліферативні засоби, зокрема для лікування злоякісних новоутворень, а також аутоімунних захворювань і захворювань імунної системи.

Підходящі наповнювачі відповідно до винаходу включають у себе розріджувачі, змащувальні речовини, сполучні речовини, розпушуючі засоби, стабілізатори, консерванти, абсорбенти, барвники, підсолоджувачі та ароматизуючі речовини.

Як приклад можуть бути зазначені:

- як розріджувачі: лактоза, декстроза, сахароза, маніт, сорбіт, целюлоза, гліцерин,

- як змащувальні речовини: діоксид кремнію, тальк, стеаринова кислота та її солі магнію та кальцію, поліетиленгліколь,

* як сполучні речовини: силікат магнію-алюмінію, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза та полівінілпіролідон,

- як розпушувачі: агар, альгінова кислота та її натрієва сіль, шипучі суміші.

Серед фармацевтичних композицій відповідно до винаходу можна зазначити більш конкретно ті, які є придатними для перорального, парентерального, назального, крізь- або трансшкірного, ректального, перлінгвального, офтальмологічного або респіраторного введення, зокрема таблетки, драже, сублінгвальні таблетки, капсули, глосети, пастилки, ін'єкційні або придатні для пиття препарати, аерозолі, очні краплі або краплі в ніс, супозиторії, креми, мазі, гелі для шкіри.

Фактичні рівні дозування активних компонентів у фармацевтичних композиціях цього винаходу можуть варіюватися з можливістю отримання кількості активного компонента, яка є ефективною для досягнення цільової терапевтичної відповіді в разі конкретного пацієнта, композиції та способу введення, але не є токсичною для пацієнта. Вибраний рівень дозування буде залежати від низки чинників, включно з активністю конкретної сполуки, що використовується в цьому винаході, за допомогою введення, часом введення, швидкістю виведення або метаболізму конкретної сполуки, що застосовується, швидкістю та ступенем абсорбції, тривалістю лікування, іншими лікарськими препаратами, сполуками та/або речовинами, що застосовуються в комбінації з конкретним сполуками, що використовуються, віком, статтю, вагою, станом, загальним станом здоров'я та попереднім медичним анамнезом пацієнта, що піддається лікуванню, і подібними чинниками, що добре відомі в галузі медицини.

Підходяща добова доза сполуки цього винаходу буде залежати від описаних вище чинників і може змінюватися від 0,01 мг до 2,5 г на добу за одне або кілька введень.

В іншому аспекті цей винахід також стосується комбінації сполуки за формулою (I) з протипухлинним засобом, що вибирають із генотоксичних засобів, мітотичних отрут, антиметаболітів, інгібіторів протеасом, інгібіторів кіназ і антитіл, а також фармацевтичних композицій, що містять такий тип комбінації, та їхнього застосування для виготовлення лікарських засобів для застосування в лікуванні злоякісного новоутворення.

В іншому аспекті для лікування злоякісного новоутворення сполуку цього винаходу можна застосовувати в комбінації з радіотерапією.

Як альтернатива, сполуки цього винаходу можуть бути зв'язані з моноклональними антитілами. Кон'югати антитіла з лікарським препаратом (ADC) являють собою новий клас терапевтичних засобів, які утворюються за допомогою хімічного зв'язування цитотоксичного засобу з моноклональним антитілом через лінкер. Моноклональне антитіло з ADC селективно зв'язується з цільовим антигеном клітини (наприклад, ракової клітини) і вивільняє лікарський препарат у клітину. ADC мають терапевтичний потенціал, оскільки вони поєднують у собі специфічність антитіла та цитотоксичний потенціал лікарського препарату. Однак, розроблення ADC як терапевтичних засобів досі мало лише обмежений успіх через безліч чинників, як-от несприятливий профіль токсичності, низька ефективність і погані фармакологічні параметри. Відповідно, усе ще є потреба в нових ADC, які долають ці проблеми та можуть селективно доставляти Bcl-xL в цільові ракові клітини.

В іншому аспекті сполуки цього винаходу можуть бути зв'язані з фрагментами моноклональних антитіл або зв'язані з каркасними білками, які можуть стосуватися або не стосуватися моноклональних антитіл. Фрагменти антитіл треба розуміти як фрагменти FV, scFv, Fab, F(ab')2, F(ab'), scFv-FC типу або димери (diabodies), які зазвичай мають таку саму специфічність зв'язування, що й антитіло, з якого вони походять. Відповідно до цього винаходу

фрагменти антитіл цього винаходу можна отримати починаючи з антитіл за допомогою методів, таких як перетравлення ферментами, як-от пепсин або папаїн, і/або за допомогою розщеплення дисульфідних містків за допомогою хімічного відновлення. Іншим шляхом, фрагменти антитіл, включених у цей винахід, можна отримати з використанням методик генетичної рекомбінації, також добре відомих фахівцеві в цій галузі техніки, або навіть за допомогою пептидного синтезу за допомогою, наприклад, автоматичних пептидних синтезаторів, таких як ті, які поставляються компанією Applied Biosystems тощо.

Під каркасними білками, які можуть стосуватися або не стосуватися моноклональних антитіл, розуміють білок, який містить або не містить укладання ланцюга імуноглобулінів і який забезпечує здатність до зв'язування, таку саму, як і в моноклонального антитіла. Спеціалісту в цій галузі техніки відомо, у який спосіб вибрати каркас білка. Більш конкретно, відомо, що необхідно вибрати такий каркас, який буде демонструвати кілька таких відмінних ознак (Skerra, J. Mol. Recogn. 2000, 13, 167-187): хороша філогенетична консервативність, міцна архітектура з добре відомою тривимірною молекулярною організацією (як, наприклад, на основі кристалографії або ЯМР), невеликий розмір, брак або лише низький ступінь посттрансляційних модифікацій, простота отримання, експресії та очищення. Таким каркасним білком може бути, без обмеження, структура, вибрана із групи, що складається з фібронектину та краще десятого домену фібронектину типу III (FNfn10), ліпокаліну, антикаліну [Skerra, J. Biotechnol. 2001, 74, 257-75], білка Z, що є похідним із домену B стафілококового білка A, тіоредоксину A або будь-якого білка з повторюваним доменом, таким як "анкіринове повторення" [Kohl та ін. PNAS 2003, 100, 1700-1705], "армадило-повторення", "багате на лейцин повторення" або "тетратрикопептидне повторення". Також можна зазначити каркас, похідний з токсинів (як, наприклад, токсини скорпіона, комах, рослин або молюсків) або білкових інгібіторів нейрональної синтази оксиду азоту (PIN).

Наступні приклади ілюструють винахід, але не обмежують його будь-яким чином. Усі проміжні сполуки для отримання сполук прикладів або доступні для придбання, або можуть отримуватися спеціалістом у цій галузі техніки з використанням звичайних хімічних реакцій, описаних у літературі.

ЗАГАЛЬНІ МЕТОДИКИ

Усі реагенти, отримані з комерційних джерел, використовували без додаткового очищення. Безводні розчинники отримували з комерційних джерел і використовували без додаткового сушіння.

Колонкова хроматографія

Автоматичну колонкову флешхроматографію виконували на приладі ISCO CombiFlash® Rf 200 або CombiFlash® Rf+Lumen™, використовуючи колонки RediSep® Rf для флешхроматографії на силікагелі з нормальною фазою (35-70 мкм, 60 Å), колонки RediSep Rf Gold® для високоефективної хроматографії на силікагелі з нормальною фазою (20-40 мкм, 60 Å), колонки C18 RediSep® Rf для обернено-фазової хроматографії (40-63 мкм, 60 Å) або колонки C18 RediSep Rf Gold® для обернено-фазової високоефективної хроматографії (20-40 мкм, 100 Å).

ТШХ

Тонкошарову хроматографію проводили на пластинах 5 × 10 см, вкритих силікагелем Merck Type 60 $F_{254}$.

Реакції в мікрохвильовому реакторі

Нагрівання мікрохвильовим випромінюванням виконували в приладі CEM Discover® SP або одномодовому мікрохвильовому реакторі Anton Paar.

ЯМР

Вимірювання $^1$H-ЯМР виконували на спектрометрі Bruker Avance III 500 МГц, спектрометрі Bruker Avance III 400 МГц або спектрометрі Bruker DPX-400, використовуючи ДМСО-$d_6$ або $CDCl_3$ як розчинник. Дані $^1$H ЯМР представлені у вигляді дельта-значень, наведених у мільйонних частках (м. ч.) із використанням залишкового піку розчинника (2,50 м. ч. для ДМСО-$d_6$ і 7,26 м. ч. для $CDCl_3$) як внутрішній стандарт. Картини розщеплення позначені у вигляді: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), quint (квінтет), sept (септет), m (мультиплет), br s (широкий синглет), dd (дублет дублетів), td (триплет дублетів), dt (дублет триплетів), ddd (дублет дублета дублетів).

Аналітична РХ-МС

Певні сполуки цього винаходу характеризували за допомогою високоефективної рідинної хроматографії-мас-спектроскопії (ВЕРХ-МС) на приладі Agilent HP1200 з Agilent 6140 квадрупольним РХ/МС, що працює з електророзпилювальною іонізацією в режимі позитивних або негативних іонів. Діапазон сканування молекулярних мас становив від 100 до 1350.

Паралельне УФ-детектування проводили на довжинах хвиль 210 нм і 254 нм. Зразки вводили у вигляді 1 мМ розчину в ACN або суміші ТГФ/$H_2O$ (1: 1) в об'ємі 5 мкл за допомогою петльового дозатора. Аналізи РХМС виконували на двох приладах, один з яких працював з основними, а інший із кислими елюентами.

Основна РХМС: Gemini-NX, 3 мкм, C18, 50 мм × 3.00 мм в. д. колонка за 23 °C, за швидкості потоку 1 мл $хв^{-1}$, використовуючи 5 мМ розчин бікарбонату амонію (розчинник А) і ацетонітрил (розчинник В) з градієнтом, починаючи з 100 % розчинника А і завершуючи 100 % розчинником В протягом різних/певних проміжків часу.

Кисла РХМС: KINATEX XB-C18-100A, 2.6 мкм, 50 мм*2.1 мм колонка за 40 °C, за швидкості потоку 1 мл $хв^{-1}$, використовуючи 0.02 % об./об. Водний розчин мурашиної кислоти (розчинник А) і 0.02 % об./об. розчин мурашиної кислоти в ацетонітрилі (розчинник В) з градієнтом, починаючи з 100 % розчинника А і завершуючи 100 % розчинником В протягом різних/певних проміжків часу.

Певні інші сполуки цього винаходу були охарактеризовані за допомогою ВЕРХ-МС із використанням конкретно названих методів, як викладено нижче. У випадку всіх цих методів УФ-детектування здійснювали за допомогою діодно-матричного детектора на довжинах хвиль 230, 254 і 270 нм. Об'єм зразку, що вводиться, становив 1 мкл. Операції градієнтного елюювання проводили, встановлюючи значення швидкості потоку та процентного вмісту компонентів сумішей наведених нижче рухомих фаз, використовуючи розчинники з чистотою "для ВЕРХ".

Розчинник А: 10 мМ водний розчин форміату амонію + 0.04 % (об./об.) мурашиної кислоти.

Розчинник В: ацетонітрил + 5.3 % (об./об.) розчинника А+0.04 % (об./об.) мурашиної кислоти.

Значення часу утримання (RT) у цих названих методах наведено у хвилинах. Іонізацію реєстрували в режимі визначення позитивних іонів, негативних іонів або в режимі з перемиканням визначення позитивних/негативних іонів. Конкретні деталі для окремих методів наведені нижче.

Методи РХМС-V-B

Використовували прилад серії Agilent 1200 SL, пов'язаний з одиночним квадрупольним детектором Agilent MSD 6140 з багатомодовим джерелом EPI-XIAT (методи РХМС-V-B1 і РХМС-V-B2), або використовували прилад серії Agilent 1290 Infinity II, пов'язаний з Agilent TOF 6230 з джерелом EPI-Jet Stream (метод РХМС-V-B1); колонка: Thermo Accucore 2.6 мкм, C18, 50 мм x 2.1 мм за 55 ºC. Докладні дані щодо градієнта для методів РХМС-V-B1 і РХМС-V-B2:

| Час (хв) | РХМС-V-B1 | | РХМС-V-B2 | | Потік (мл/хв) |
|---|---|---|---|---|---|
| | Розчинник А (%) | Розчинник В (%) | Розчинник А (%) | Розчинник В (%) | |
| 0 | 95 | 5 | 60 | 40 | 1,1 |
| 0,12 | 95 | 5 | 60 | 40 | 1,3 |
| 1,30 | 5 | 95 | 2 | 98 | 1,3 |
| 1,35 | 5 | 95 | 2 | 98 | 1,6 |
| 1,85 | 5 | 95 | 2 | 98 | 1,6 |
| 1,90 | 5 | 95 | 2 | 98 | 1,3 |
| 1,95 | 95 | 5 | 95 | 5 | 1,3 |

Метод РХМС-V-C

Використовували прилад серії Agilent 1200 SL, пов'язаний з одиночним квадрупольним детектором Agilent MSD 6140 з багатомодовим джерелом EPI-XIAT; колонка: Agilent Zorbax Eclipse plus 3.5 мкм, C18(2), 30 мм x 2.1 мм за 35 ºC. Докладні дані щодо градієнта для методу РХМС-V-C:

| Час (хв) | Розчинник А (%) | Розчинник В (%) | Потік (мл/хв) |
|---|---|---|---|
| 0 | 95 | 5 | 1 |
| 0,25 | 95 | 5 | 1 |
| 2,50 | 95 | 5 | 1 |
| 2,55 | 5 | 95 | 1,7 |
| 3,60 | 5 | 95 | 1,7 |
| 3,65 | 5 | 95 | 1 |
| 3,70 | 95 | 5 | 1 |
| 3,75 | 95 | 5 | 1 |

Препаративна ВЕРХ

Деякі сполуки цього винаходу очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на системі Armen Spot Liquid Chromatography або Teledyne EZ з Gemini-NX® 10 мкм C18, 250 мм x 50 мм в. д. колонкою, працюючи за швидкості потоку 118 мл $хв^{-1}$ з УФ-детектором на діодній матриці (210-400 нм), і використовуючи 25 мМ водний розчин $NH_4HCO_3$ і MeCN або 0.1 % ТФО у воді і MeCN як елюенти.

Деякі інші сполуки цього винаходу очищали за допомогою ВЕРХ з використанням конкретно названих методів, як викладено нижче:

Методи ВЕРХ-V-A

Операції виконували на системі автоочищення Waters FractionLynx MS, з Gemini® 5 мкм C18(2), 100 мм x 20 мм в. в. колонкою від Phenomenex, працюючи за швидкості потоку 20 $см^3хв^{-1}$ з УФ-детектором на діодній матриці (210-400 нм) і мас-спрямованим збором. Мас-спектрометр являв собою спектрометр Waters Micromass ZQ2000, що працює з електророзпилювальною іонізацією в режимі позитивних або негативних іонів із діапазоном сканування молекулярних мас від 150 до 1000.

Метод ВЕРХ-V-A1 (pH 4):

Розчинник A: 10 мМ водний розчин ацетату амонію + 0,08 % (об./об.) мурашиної кислоти; розчинник B: ацетонітрил + 5 % (об./об.) розчинника A+0,08 % (об./об.) мурашиної кислоти.

Метод ВЕРХ-V-A2 (pH 9):

Розчинник A: 10 мМ водний розчин ацетату амонію + 0,08 % (об./об.) конц. розчину аміаку; розчинник B: ацетонітрил + 5 % (об./об.) розчинника A+0,08 % (об./об.) конц. розчину аміаку.

Методи ВЕРХ-V-B

Операції виконували на системі AccQPrep HP125 (Teledyne ISCO) з Gemini® NX 5 мкм C18(2), 150 мм × 21.2 мм в. д. колонкою від Phenomenex, працюючи за швидкості потоку 20 $см^3хв^{-1}$ з детектуванням на УФ-детекторі (214 і 254 нм) та ELS.

Метод ВЕРХ-V-B1 (pH 4):

Розчинник A: вода + 0,08 % (об./об.) мурашиної кислоти; розчинник B: ацетонітрил + 0,08 % (об./об.) мурашиної кислоти.

Метод ВЕРХ-V-B2 (pH 9):

Розчинник A: вода + 0,08 % (об./об.) конц. розчину аміаку; розчинник B: ацетонітрил + 0,08 % (об./об.) конц. розчину аміаку.

Метод ВЕРХ-V-B3 (нейтральний):

Розчинник A: вода; розчинник B: ацетонітрил.

Аналітична ГХ-МС

Комбіновану газову хроматографію-мас-спектрометрію низької роздільної здатності (ГХ-МС) виконували на газовому хроматографі Agilent 6850 і мас-спектрометрі Agilent 5975C, використовуючи колонку 15 м × 0.25 мм з 0.25 мкм з покриттям HP-5MS і гелієм як газ-носій. Джерело іонів: $EI^+$, 70 еВ, 230 °C, квадруполь: 150 °C, інтерфейс: 300 °C.

МС високої роздільної здатності

Мас-спектри високої роздільної здатності отримували на мас-спектрометрі time-of-flight Agilent 6230, обладнаному електророзпилювальним джерелом іонів Jet Stream, працюючи в режимі визначення позитивних іонів. Об'єм, що вводиться: 0,5 мкл направляли в мас-спектрометр за швидкості потоку 1,5 мл/хв (програма градієнта: 5 мМ форміат амонію у воді та ацетонітрил), використовуючи ВЕРХ-систему Agilent 1290 Infinity. Параметри Jet Stream: швидкість потоку та температура сушильного газу ($N_2$): відповідно 8,0 л/хв і 325 °C; розпилювальний газ ($N_2$) тиск: 30 фунтів на кв. дюйм; капілярна напруга: 3000 В; швидкість потоку та температура захисного газу: 325 °C і 10,0 л/хв; TOFMS-параметри: напруга фрагментора: 100 В; потенціал скімера: 60 В; OCT 1 RF Vpp: 750 В. Мас-спектри під час повного сканування отримували в діапазоні m/z 105-1700 за швидкості збору даних 995,6 мс/спектр і обробляли за допомогою програмного забезпечення Agilent MassHunter B.04.00.

Назва хімічних сполук

Кращі назви за номенклатурою IUPAC генерували, використовуючи Chemaxon's 'Structure to Name' (s2n) функцію в рамках MarvinSketch або JChem for Excel (JChem версій 16.6.13 - 18.22.3), або за допомогою функції генерування назв хімічних сполук, забезпеченої Biovia® Draw 4.2.

Скорочення

Ahx мономер 6-гексанової кислоти

Boc трет-бутилоксикарбоніл

$Boc_2O$ ди-трет-бутил дикарбонат

$^{t}$BuOH трет-бутанол
конц. концентрований
CyOH циклогексанол
dba (1E, 4E)-1,5-дифенілпента-1,4-дієн-3-он, дибензиліденацетон
ДХМ дихлорметан
ДЕА діетаноламін
DIAD діізопропілазодикарбоксилат
DIBAL-H гідрид діізобутилалюмінію
DIPA N-ізопропілпропан-2-амін, діізопропіламін
DIPEA N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін, діізопропілетиламін
$EtO_2$ діетиловий ефір
EtOAc етилацетат
екв. еквівалент
HF×Pyr фтороводень-піридин
hs homo sapiens
LDA діізопропіламід літію
MeCN ацетонітрил
MeOH метанол
MTBE метил трет-бутиловий ефір
ПН протягом ночі
Pd\C паладій на вугіллі
$PPh_3$ трифенілфосфін
к. т. кімнатна температура
RT час утримання (у хвилинах)
TBAF фторид тетрабутиламонію
TBAOH гідроксид тетрабутиламонію
TBSCl трет- бутилхлордиметилсилан
TEA N,N-діетилетанамін
ТФО 2,2,2-трифтороцтова кислота
pTSA 4-метилбензолсульфонова кислота
ТГФ тетрагідрофуран
TIPSCl хлор(триізопропіл)силан
ксантфос 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен
ксантфос Pd G3 метансульфонат [(4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію (II)
BINAP 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
рац-BINAP Pd G3 метансульфонат [(2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил)-2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію (II)
$Pd(dppf)Cl_2$ $CH_2Cl_2$ [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II)
$Pd_2(dba)_3$ тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0)
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ хлорид біс(трифенілфосфін)паладію
$Pd(AtaPhos)_2Cl_2$ біс(ді-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій (II)

Методики із загальновідомою назвою

Нижче наведені репрезентативні експериментальні методики, які згадуються під іменними назвами в наступних Синтезах.

Загальна методика проведення реакції Соногашіри

Суміш 1 екв. арилгалогеніду, 2 екв. ацетилену, 0,05 екв. $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0,05 екв. CuI і DIPA (1 мл/ммоль) в ТГФ (5 мл/ммоль) витримували за 60 °С. Після того як досягли відповідного ступеня перетворення, леткі речовини видаляли за зниженого тиску, та сиру проміжну сполуку очищали за допомогою колонкової флешхроматографії.

Загальна методика зняття захисту за допомогою HFIP

Субстрат в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-олі (10 мл/ммоль) витримували за100-120 °С в посудині для реакцій під тиском. Після того як досягли відповідного ступеня перетворення, леткі речовини видаляли за зниженого тиску, та сиру проміжну сполуку очищали за допомогою колонкової флешхроматографії.

Загальна методика алкілування

Суміш 1 екв. фенолу/карбамату, 1-2 екв. алкілйодиду або броміду та 2-3 екв. $Cs_2CO_3$ в ацетоні (5 мл/ммоль) перемішували за к. т. щодо фенолів і за 55 °С у разі карбаматів. Після того як досягли відповідного ступеня перетворення, леткі речовини видаляли за зниженого тиску, та сиру проміжну сполуку очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії або обернено-

фазової колонкової флеш-хроматографії.

Загальна методика проведення реакції Міцунобу

До суміші 1,0-1,5 екв. аліфатичного спирту, 1 екв. карбамату/фенолу та 1-2 екв. трифенілфосфіну в ТГФ або толуолі (5 мл/ммоль) у вигляді однієї порції додавали 1-3 екв. ді-трет-бутил азодикарбоксилату/діізопропілазодикарбоксилату. Суміш перемішували за к. т. або, за необхідності, 50 °C в разі карбамату, та за к. т. у разі фенолу. Після того як досягли відповідного ступеня перетворення, леткі речовини видаляли за зниженого тиску, та сиру проміжну сполуку очищали за допомогою колонкової флешхроматографії.

Загальна методика I проведення реакції Бухвальда

Суміш 1 екв. хлорвмісного субстрату, 2 екв. 1,3-бензотіазол-2-аміну, 0,1 екв. $Pd_2(dba)_3$, 0,2 екв. XantPhos і 3 екв. DIPEA в CyOH (5 мл/ммоль) витримували за 140 °C. Після того як досягли відповідний ступінь перетворення, реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (10 мл/ммоль), вводили в колонку з попередньо кондиціонованим силікагелем і очищали за допомогою колонкової флешхроматографії.

Загальна методика II проведення реакції Бухвальда

Суміш 1 екв. тіазоламіну, 1,2-1,5 екв. (Z)-N-(6-хлор-4-метилпіридазин-3-іл)-3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іміну, 3 екв. $Cs_2CO_3$, 0,1 екв. $Pd_2(dba)_3$, 0,2 екв. XantPhos і 3 екв. DIPEA в 1,4-діоксані (5 мл/ммоль) витримували за нагрівання зі зворотним холодильником. Після того як досягли відповідного ступеня перетворення, леткі речовини видаляли за зниженого тиску, та сиру проміжну сполуку очищали за допомогою колонкової флешхроматографії.

Загальна методика проведення реакції Фінкельштейна

Суміш 1 екв. алкілхлориду та 2 екв. NaI в ацетоні (5 мл/ммоль) витримували під час нагрівання зі зворотним холодильником. Після того як досягли відповідного ступеня перетворення, леткі речовини видаляли за зниженого тиску, та сиру проміжну сполуку очищали за допомогою колонкової флешхроматографії.

Загальна методика проведення реакція нуклеофільного заміщення

Суміш 1 екв. тіазоламіну, 1 екв. 3,6-дихлор-4-метилпіридазину і 1,5 екв. $Cs_2CO_3$ в толуолі (4 мл/ммоль) витримк5вали за 150 °C. Після того як досягли відповідного ступеня перетворення, леткі речовини видаляли за зниженого тиску, та сиру проміжну сполуку очищали за допомогою колонкової флешхроматографії.

Загальна методика алкілування тозилатом

Висушену в сушильній шафі посудину оснащували якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ, і в неї завантажували 1 екв. тозилату та 5 екв. відповідного аміну, суспендованих в MeCN (5 мл/ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали до 50 °C і перемішували за такої температури доти, поки не перестане спостерігатися протікання перетворення. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ, і потім її вводили в колонку з попередньо кондиціонованим ДХМ силікагелем. Потім сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH (1,2 % $NH_3$) як елюенти.

Загальна методика алкілування тозилатом, що утворюється in situ

Висушену в сушильній шафі посудину оснащували якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ, і в неї завантажували 1 екв. гідроксипохідного, 3 екв. N,N-діетилетанаміну, каталітичну кількість N,N-диметилпіридин-4-аміну та ДХМ (5 мл/ммоль), потім у вигляді однієї порції додавали 2 екв. 4-метилбензолсульфонілхлориду, і суміш перемішували за к. т. до тих пір, поки не перестане спостерігатися протікання перетворення (типово >90 %, 1-5 год.). Після упарювання летких речовин за 40 °C з використанням $N_2$ додавали 30 екв. відповідного первинного, вторинного або третинного аміну в ацетонітрилі (3 мл/ммоль), і суміш перемішували за 50 °C до тих пір, поки не спостерігали повного перетворення щодо тозильного похідного (типово 1-3 год.). Реакційну суміш концентрували на целіті та очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи EtOAc і MeOH (1,2 % $NH_3$) як елюенти, або за допомогою обернено-фазової колонкової флешхроматографії (0,1 % ТФО в суміші вода:MeCN).

Загальна методика алкілування утвореною in situ йодовмісною сполукою

Висушену в сушильній шафі посудину оснащували якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ, в неї завантажували 2 екв. $PPh_3$ і 2 екв. імідазолу, а потім додавали ДХМ (5 мл/ммоль). До суміші, отриманої в результаті, порціями додавали 2 екв. йоду, потім перемішували протягом 15 хв за к. т. До суміші, отриманої в результаті, додавали 1 екв. підходящого спирту, розчиненого в ДХМ, і перемішували за к. т. до тих пір, поки не перестане спостерігатися протікання перетворення. До утвореної йодовмісної сполуки додавали 5 екв. підходящого аміну, і суміш потім перемішували протягом 30 хв за к. т., під час чого реакція досягала стану повного перетворення. До реакційної суміші додавали целіт, а леткі речовини видаляли за зниженого

тиску. Потім сирий продукт очищали за допомогою флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH (1,2 % $NH_3$) як елюенти.

Загальна методика алкілування силіл-захищених фенолів

Суміш 1 екв. силіл-захищеного фенолу, 1 екв. алкілйодиду та 1,15 екв. TBAF (1 М в ТГФ) в ТГФ (2 мл/ммоль) перемішували за к. т. Після того як досягли відповідного ступеня перетворення, леткі речовини видаляли за зниженого тиску, та сиру проміжну сполуку очищали за допомогою колонкової флешхроматографії.

Загальна методика гідролізу та зняття захисту

Суміш 1 екв. субстрату та 100 екв. HF×Pyr в MeCN (15 мл/ммоль) перемішували за 60 °C. Після того як досягли відповідного ступеня перетворення, леткі речовини видаляли за зниженого тиску та залишок суспендували в 1:1 суміші 1,4-діоксан - вода (30 мл/ммоль), обробляли 150 екв. LiOH×$H_2O$ і перемішували за 60 °C. Після того як досягли відповідного ступеня перетворення, леткі речовини видаляли за зниженого тиску, а сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH (що містить 1,2 % $NH_3$) як елюенти.

Загальна методика утворення четвертинної солі

Висушену в сушильній шафі посудину оснащували якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ, і в неї завантажували 1 екв. тозилату та 20 екв. підходящого аміну, суспендованих в CyOH (5 мл/ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали до 140 °C і перемішували за такої температури до тих пір, поки не перестане спостерігатися протікання перетворення. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ, і потім її вводили в колонку з попередньо кондиціонованим ДХМ силікагелем. Потім сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH (1,2 % $NH_3$) як елюенти.

Загальна методика зняття захисту з четвертинної солі

До розчину підходящої четвертинної солі в ТГФ (5 мл/ммоль) додавали 3 екв. TBAF, і потім суміш перемішували за к. т. до тих пір, поки не перестане спостерігатися протікання перетворення. Реакційну суміш упарювали насухо за зниженого тиску. До суспензії 1 екв. десилільованої четвертинної солі в сухому MeCN (15 мл/ммоль) додавали 100 екв. HFxPyr, і потім суміш перемішували за 60 °C. Після того як досягли відповідного ступеня перетворення, леткі речовини видаляли за зниженого тиску та залишок суспендували в 1:1 суміші ТГФ - вода (30 мл/ммоль), додавали 150 екв. LiOH x $H_2O$, і суміш перемішували за к. т. Після того як досягли відповідного ступеня перетворення, леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH (що містить 1,2 % $NH_3$) як елюенти.

Загальна методика алкілування, зняття захисту та гідролізу

Суміш третинного аміну (1 екв.) й алкаліючуго засобу (10 екв.) в ацетонітрилі (3 мл/ммоль) перемішували за к. т. Після того як досягли відповідного ступеня перетворення, леткі речовини видаляли за зниженого тиску, а сирий продукт очищали за допомогою обернено-фазової колонкової флешхроматографії, якщо це було необхідно, або ж залишок безпосередньо розчиняли в ацетонітрилі (3 мл/ммоль), додавали HF×Pyr (100 екв.), і суміш перемішували за 60 °C. Після того як досягли підходящяго ступеня перетворення, леткі речовини видаляли за зниженого тиску, залишок суспендували в 1:1 суміші 1,4-діоксану - вода (10 мл/ммоль), додавали Liohh$_2$O (150 екв.), і суміш перемішували за 60 °C. Після того як досягли відповідного ступеня перетворення в цільовий продукт, леткі речовини видаляли за зниженого тиску та сирий продукт очищали за допомогою обернено-фазової колонкової флешхроматографії.

Загальна методика зняття трет- бутилдиметилсилільної захисної групи

Підходящу TBS-захищену сполуку та [(1s, 4R)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонову кислоту (зазвичай 0,25 екв., 1,25 екв., якщо в молекулі наявний N,N-диметиламіно-фрагмент) змішували в суміші метанолу (2.5 мл/ммоль) і дихлорметану (2.5 мл/ммоль) в запаяній трубці та перемішували за 50 °C до тих пір, поки не спостерігали повного перетворення (типово 1-5 год.). Після закінчення часу реакції суміш виливали в ділильну воронку, розбавляли ДХМ і промивали конц. розчином $NaHCO_3$ і водою. Сушили над $MgSO_4$, фільтрували через целіт і потім очищали за допомогою колонкової флешхроматографії.

Загальна методика зняття захисту та гідролізу похідних фосфонової кислоти

Розчин діетилфосфонової похідної в ДХМ (5 мл/ммоль) і MeCN (5 мл/ммоль) продували азотом, потім додавали 40 екв. TEA, і суміш потім охолоджували до 0 °C. У вигляді однієї порції додавали 20 екв. бром (триметил)силану, і потім суміш перемішували протягом ще 30 хв за 0 °C. Суміш залишали нагрітися до к. т. і перемішували до досягнення повного перетворення щодо складного етилового ефіру (типово 1-5 год.). Вос-захисна(захисні) група(групи) зазвичай відщеплювалася (відщеплювались), але тільки частково, в результаті чого отримували суміш

продуктів. Після повного перетворення суміш за 0 °C гасили декількома мл MeOH, концентрували на целіті, а потім очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи EtOAc і MeOH (що містить 1,2 % $NH_3$) як елюенти. Два продукти (з Boc, без Boc) об'єднували і переходили до Загальної методики гідролізу та зняття захисту.

Загальна методика проведення реакції заміщення аміну та гідролізу

До продукту синтезу 14 в 1:1 суміші ацетонітрилу і N-метил-2-піролідону (10 мл/ммоль) додавали підходяший амін (3-10 екв.), і суміш перемішували за 50 °C протягом 2-24 год. Після додавання 70 % HF в піридині (50-100 екв.) за к. т. суміш перемішували протягом 4-18 год. Після очищення продукту заміщення за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, використовуючи ДХМ і MeOH як елюенти), продукт розчиняли в ТГФ (8 мл/ммоль), і додавали воду (2 мл/ммоль) і LiOH x $H_2O$ (5 екв.), і суміш перемішували за 20-40 °C протягом 1-4 год. Гідролізований продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (використовуючи ацетонітрил і 5 мкМ водний розчин $NH_4HCO_3$ як елюенти) з отриманням цільового продукту.

Синтези

Наведені нижче деталі експериментів описують отримання синтетичних проміжних сполук.

Синтез 1A: метил 2-{[(трет- бутокси) карбоніл]аміно}-5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-5-йодтіазол-4-карбоксилат

Суспендували 50.00 г метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбоксилату (193,55 ммоль, 1 екв.) у 600 мл сухого MeCN. Додавали 52,25 г N-йодсукциніміду (232,30 ммоль, 1,2 екв.), і отриману в результаті суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли насиченим соляним розчином, потім її екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари екстрагували 1 М розчином $Na_2S_2O_3$, потім соляним розчином ще раз. Потім сушили над $Na_2SO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували за зниженого тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан як елюент з отриманням 60 г (156 ммоль, 80 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 12.03/11,06 (br s), 3,78 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 153,8, 82,5, 77,7, 52,3, 28,3; МСВР-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{10}H_{14}IN_2O_4S$: 384,9713, знайдено: 384,9708.

Стадія B: метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-5-(3-гідроксипроп-1-ініл)тіазол-4-карбоксилат

Висушену в сушильній шафі одногорлу, круглодонну колбу об'ємом 500 мл оснащували якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ і встановлювали зворотний холодильник. У неї завантажували 9,6 г продукту зі стадії A (25 ммоль, 1 екв.), 2,80 г проп-2-ін-1-олу (2,91 мл, 50 ммоль, 2 екв.) і 36,10 г DIPA (50 мл, 356,8 ммоль, 14,27 екв.), потім додавали 125 мл сухого ТГФ, і систему продували аргоном. Після 5 хвилин перемішування в інертній атмосфері, додавали 549 мг $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,25 ммоль, 0,05 екв.) і 238 мг CuI (1,25 ммоль, 0,05 екв.). Отриману в результаті суміш потім нагрівали до 60 °C і перемішували за такої температури до тих пір, поки не перестане спостерігатися протікання перетворення. До реакційної суміші додавали целіт, а леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Потім сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 7,30 г (23 ммоль, 93 %) цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 12,10 (br s, 1H), 5,45 (t, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 161,3, 142,4, 118,1, 101,4, 73,9, 52,4, 50,2, 28,3; МСВР-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{13}H_{17}N_2O_5S$: 313,0853, знайдено: 313,0866.

Стадія C: метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-5-(3-гідроксипропіл)тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для реакцій під тиском об'ємом 1 л, оснащену якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ, завантажували 44,75 г продукту зі стадії B (143,3 ммоль, 1 екв.) і 7,62 г Pd/C (7,17 ммоль, 0,05 екв.) в 340 мл етанолу, і потім в ній створювали атмосферу азоту, використовуючи систему гідрування. Після цього посудину заповнювали газоподібним $H_2$ за тиску 4 бар, і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Спостерігали повне перетворення, проте утворився тільки олефіновий продукт. Після відфільтровування каталізатора через набивання целіту всю процедуру повторювали з 5 моль% нового каталізатора. Отриману в результаті суміш перемішували протягом ночі, що забезпечувало повне перетворення. До реакційної суміші додавали целіт, а леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Потім сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 31,9 г (101 ммоль, 70 %) цільового продукту у вигляді світло-жовтих кристалів.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 11,61 (br s, 1H), 4,54 (t, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,09 (t, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 162,8, 143,1, 135,4, 60,3, 51,9, 34,5, 28,3, 23,4; МСВР-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{13}H_{21}N_2O_5S$: 317,1166,

знайдено: 317,1164.

Стадія D: метил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл]аміно}-5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі, одногорлу, круглодонну колбу об'ємом 250 мл, оснащену якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ, завантажували 3,40 г 2-фтор-4-йодфенолу (14 ммоль, 1 екв.), 5,00 г продукту зі стадії C (16 ммоль, 1,1 екв.) і 4,10 г $PPh_3$ (16 ммоль, 1,1 екв.), і 71 мл сухого толуолу. Після 5 хв перемішування в атмосфері азоту у вигляді однієї порції додавали 3,10 мл DIAD (3,20 г, 16 ммоль, 1,1 екв.), нагріваючи при цьому реакційну суміш. Потім реакційну суміш нагрівали до 50 °C і перемішували за такої температури протягом 30 хв, під час чого реакція досягла стану повного перетворення. Реакційну суміш безпосередньо вводили в попередньо кондиціоновану силікагелеву колонку, і потім сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти. Сирий продукт кристалізували з MeOH з отриманням 4,64 г (9,24 ммоль, 66 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 11,64 (br s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 134.0, 124.9, 117.6, 68.2, 51.9, 30.5, 28.3, 23.2; MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{19}H_{23}N_2O_5FSI$: 537.0351, знайдено: 537.0348.

Синтез 1b: метил 2-(терти-бутоксикарбоніламіно)-5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Висушену в сушильній шафі одногорлу, круглодонну колбу об'ємом 500 мл оснащували якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ і встановлювали зворотний холодильник. У неї завантажували 13,41 г продукту синтезу 1a (25 ммоль, 1 екв.), 8,46 г трет-бутил N-метил-N-проп-2-інілкарбамату (50 ммоль, 2 екв.) і 50 мл DIPA (36,10 г, 50 мл, 356,8 ммоль, 14,27 екв.), потім додавали 125 мл сухого ТГФ і систему продували аргоном. Після 5 хвилин перемішування в інертній атмосфері, додавали 549 мг $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,25 ммоль, 0,05 екв.) і 238 мг CuI (1,25 ммоль, 0,05 екв.). Отриману в результаті суміш потім нагрівали до 60 °C і перемішували за такої температури до тих пір, поки не перестане спостерігатися протікання перетворення. До реакційної суміші додавали целіт, а леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Потім сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 10,5 г (18,2 ммоль, 73 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 11.65 (br s, 1H), 7.31 (br d, 1H), 7.21 (br d, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.07 (m, 2h), 1.46/1.41 (s, 18h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 119.2, 115.4, 68.1, 51.9, 38.6, 33.8, 30.5, 23.2; MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{28}H_{37}FN_3O_7S$: 578.2331, знайдено: 578.2331.

Синтез 1c: метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Висушену в сушильній шафі одногорлу, круглодонну колбу об'ємом 250 мл оснащували якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ і встановлювали зворотний холодильник. У неї завантажували 5,36 г продукту синтезу 1a (10 ммоль, 1 екв.), 1,66 г N,N-диметилпроп-2-ін-1-аміну (20 ммоль, 2 екв.) і 20 мл DIPA (142,7 ммоль, 14,27 екв.), потім додавали 50 мл сухого ТГФ і систему продували аргоном. Після 5 хвилин перемішування в інертній атмосфері додавали 220 мг $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,5 ммоль, 0,05 екв.) і 95 мг CuI (0,5 ммоль, 0,05 екв.). Отриману в результаті суміш потім нагрівали до 60 °C і перемішували за такої температури до тих пір, поки не перестане спостерігатися протікання перетворення. До реакційної суміші додавали целіт, а леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Потім сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH (1,2 % $NH_3$) як елюенти з отриманням 4,5 г (7,8 ммоль, 78 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 11.66 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.07 (m, 2h), 1.45 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 162.8, 147.3, 129.0, 119.2, 115.4, 84.3, 68.0, 51.9, 48.1, 44.2, 30.6, 28.3, 23.2; MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{24}H_{31}FN_3O_5S$: 492.1963, знайдено: 492.1956.

Синтез 2a: 5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-[трет- бутил (дифеніл)силіл]оксипентан-1-ол

Стадія A: пент-4-еніл бензоат

Змішували 30,00 г пент-4-ен-1-олу (0,35 моль, 1 екв.) і 58,5 мл N,N-діетилетанаміну (0,42 моль, 1,2 екв.) в 200 мл ДХМ, потім охолоджували до 0 °C. До суміші за 0 °C за допомогою крапельної воронки додавали 48,5 мл бензоїлхлориду (0,42 моль, 1,2 екв.) в інертній атмосфері. Після додавання суміш додатково перемішували за 0 °C протягом 30 хв, потім за к. т. ПН. Суміш розбавляли 100 мл ДХМ, потім органічну фазу промивали відповідно водою, 1 M NaOH, 1 M HCl і соляним розчином. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як

елюенти з отриманням 63,19 г (95 %) цільового продукту у вигляді безбарвної рідини.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.97 (dd, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.53 (t, 2H), 5.91-5.81 (m, 1H), 5.09-4.97 (m, 2H), 4.27 (t, 2H), 2.17 (q, 2H), 1.81 (qv, 2H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 166.2, 138.2, 133.8, 130.3, 129.6, 129.2, 115.8, 64.5, 30.1, 27.8; ГХ-МС-EI (m/z): $[M]^+$, розраховано для $C_{12}H_{14}O_2$: 190.1, знайдено: 190.

Стадія B: 4,5-дигідроксипентил бензоат

Продукт зі Стадії A (0,26 моль, 1,0 екв.) в кількості 42,22 г і 50,40 г гідрату 4-метил-4-оксидоморфолін-4-ію (0,37 моль, 1,7 екв.) змішували в 360 мл 2-метилпропан-2-олу та 40 мл води, потім додавали 6,57 г тетраоксиду осмію (2,5 мас. % в 2-метилпропан-2-олі, 0,64 ммоль, 0.002 екв.), і суміш перемішували за 60 °C протягом 24 год. Спостерігали повне перетворення. Суміш охолоджували до к. т. і додавали 1 М $Na_2S_2O_3$, потім перемішували протягом ще 10 хв за к. т. Додавали ДХМ, а органічну фазу відокремлювали, промивали відповідно водою та соляним розчином. Розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 36,9 г (63 %) цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.99-7.50 (m, 5H), 4.50 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.30-3.24 (m+m, 2H), 1.85-1.72 (m+m, 2H), 1.59-1.33 (m+m, 2h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 166.2, 133.8-129.1, 71.2, 66.3, 65.5, 30.3, 25.2; МСВР-EPI (m/z): $[M+Na]^+$, розраховано для $C_{12}H_{16}NaO_4$: 247.0941, знайдено: 247.0941.

Стадія C: 5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-гідроксипентил] бензоат

Продукт зі Стадії B (0,11 моль, 1 екв.) у кількості 24,86 г і 15,09 г імідазолу (0,22 моль, 2 екв.) змішували в 120 мл N,N-диметилформамідутаі потім охолоджували до -20 °C в інертній атмосфері. Повільно протягом періоду 30 хвилин додавали 16,71 г трет-бутилхлордиметилсилану (0,11 моль, 1 екв.) в 40 мл N,N-диметилформаміду, доповнювали 10 мл ДХМ, потім залишали нагрітися до к. т. і додатково перемішувати ПН. Спостерігали повне перетворення. Гасили конц. розчином $NH_4Cl$, потім упарювали більшу частину летких речовин. До залишку додавали EtOAc і воду, органічну фазу відокремлювали, потім промивали водою та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 33,71 г (90 %) цільового продукту у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.95 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.51-3.35 (dd+dd, 2H), 3.48 (m, 1H), 1.86-1.74 (m+m, 2H), 1.67-1.34 (m+m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 166.2, 133.7, 130.4, 129.5, 129.2, 70.6, 67.7, 65.3, 30.2, 26.3, 24.9, -4.9.

Стадія D: [5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипентил]бензоат

Продукт зі стадії C (0,10 моль, 1 екв.) у кількості 33,51 г, 16,85 г імідазолу (0,25 моль, 2,5 екв.) і 1,21 г N,N-диметилпіридин-4-аміну (0,01, 0,1 екв.) змішували в 230 мл N,N-диметилформаміду, потім повільно додавали 38 мл трет-бутилхлордифенілсилану (0,15 моль, 1,5 екв.), доповнювали 20 мл N,N-диметилформаміду та потім перемішували за 50 °C протягом ночі. Спостерігали повне перетворення. Суміш охолоджували до к. т., гасили конц. розчином $NH_4Cl$, потім упарювали більшу частину летких речовин. До залишку додавали EtOAc і воду, органічну фазу відокремлювали, потім промивали водою та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 56,43 г (99 %) цільового продукту у вигляді безбарвної в'язкої олії.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.91-7.37 (m, 15h), 4.17 (m, 2 H), 3.76 (m, 1 H), 3.45 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.66-1.57 (m+m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.74 (s, 9H), -0.12/-0.16 (s+s, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 166.1, 136.0-128.0, 73.3, 66.0, 65.1, 30.3, 27.3, 26.1, 24.0, -5.1; МСВР-EPI (m/z): $[M+Na]^+$, розраховано для $C_{34}H_{48}NaO_4Si_2$: 599.2983, знайдено: 599.2981.

Стадія E: 5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипентан-1-ол

Продукт зі стадії D (0,08 моль, 1 екв.) у кількості 46,10 г розчиняли в 227 мл MeOH і 117 мл ТГФ, і потім повільно додавали 12,79 г NaOH (0,32 моль, 4,0 екв.) в 85 мл води під час охолодження суміші льодом. Після додавання суміш залишали перемішуватися за к. т. до тих пір, поки не спостерігали повного перетворення (прибл. 4 год.). Додавали EtOAc і воду, потім суміш розділяли і органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 29,32 г (78 %) цільового продукту у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.65-7.37 (m, 10h), 4.34 (t, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.42 (m, 2H),

3.26 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.77 (s, 9H), -0.13 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 135.8, 135.8, 134.3, 134.0, 130.3, 130.2, 128.2, 128.0, 74.0, 66.4, 61.4, 30.4, 28.3, 27.3, 26.2, -5.1; МСВР-EPI (m/z): $[M+Na]^+$, розраховано для $C_{27}H_{44}NaO_3Si_2$: 495.2721, знайдено: 495.2706.

Синтез 2b: 5-[трет-Бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксипентан-1-ол

Стадія А: [5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксипентил] бензоат

Продукт Синтезу 2a в кількості 3,66 г, стадія С (10,8 ммоль, 1 екв.), 6,95 г N1,N1,N8,N8-тетраметилнафталін-1,8-диіаміну (32,4 ммоль, 3 екв.) і невелику порцію 4Å молекулярних сит змішували в 210 мл ДХМ, потім у вигляді однієї порції додавали 4,00 г тетрафторборату триметилоксонію (27,0 ммоль, 2,5 екв.), і суміш перемішували за к. т. протягом 5 год. Спостерігали повне перетворення. Суміш фільтрували через набивання целіта, промивали за допомогою ДХМ, потім концентрували. Залишок повторно розчиняли в ДХМ і промивали відповідно водою, 1 М $CuSO_4$ і соляним розчином. Розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували на целіті та очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 2,58 г (68 %) цільового продукту у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.95 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.51 (t, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.56 (ddd, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.23-3.18 (m, 1H), 1.84-1.44 (m, 4H), 0.83 (s, 9H), 0.02 (s, 6H) ; $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 165.7, 133.2, 129.9, 129.0, 128.7, 80.5, 64.7, 63.9, 57.0, 27.2, 25.7, 24.2, 17.9, -5.5, -5.5.

Стадія В: 5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксипентан-1-ол

Продукт зі стадії А в кількості 2,54 г (7,20 моль, 1 екв.) розчиняли в 54 мл MeOH, потім до суміші повільно додавали 1,44 г NaOH (36 ммоль, 5,0 екв.) в 18 мл води. Після додавання суміш перемішували за к. т. до тих пір, поки не спостерігали повного перетворення (прибл. 1,5 год.). Додавали EtOAc і воду, потім суміш розділяли й органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували з отриманням 1,76 г (98 %) цільового продукту у вигляді світло-жовтої олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 4.37 (t, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 1H), 1.51-1.32 (m, 4H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 81.0, 64.4, 60.9, 57.0, 28.4, 27.2, 25.8, 18.0, -5.4, -5.4; РХ-МС-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{12}H_{29}O_3Si$: 249.2, знайдено: 249.2.

Синтез 2C: 5-метокси-4-триізопропілсилілоксипентан-1-ол

Стадія А: [5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-триізопропілсилілоксипентил] бензоат

2,0 г продукту Синтезу 2a, Стадія С (5,91 ммоль, 1 екв.), і 1,21 г імідазолу (17,73 ммоль, 3 екв.) змішували в 6 мл N,N-диметилформаміду, потім у вигляді однієї порції додавали 1,71 г хлор(триізопропіл)силану (8,86 моль, 1,5 екв.), і суміш перемішували за 60 °С протягом 3,5 год. Додавали додаткові кількості хлор(триізопропіл)силану (0,5 екв.) та імідазолу (1 екв.), і перемішували протягом ще 3 год. Спостерігали повне перетворення. Суміш охолоджували до к. т., потім додавали EtOAc і воду, органічну фазу відокремлювали, промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували на целіті й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 2,27 г (99 %) цільового продукту у вигляді безбарвної в'язкої олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч.7.94 (d, 2h), 7.66 (t, 1H), 7.52 (t, 2h), 4.29 (t, 2h), 3.86 (qv, 1h), 3.53 (ddd, 2h), 1.83-1.56 (m, 4h), 1.02 (m, 21h), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6h).

Стадія В: (5-гідрокси-4-триізопропілсилілоксипентил)бензоат

Використовуючи Загальну методику зняття трет- бутилдиметилсилільної захисної групи, починаючи з 2,25 г продукту зі Стадії А (4,54 ммоль, 1 екв.) з подальшим очищенням за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти, отримували 1,13 г (65 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.95 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 4.63 (t, 1H), 4.29 (qv, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.45-3.26 (m, 2H), 1.83-1.54 (m, 4H), 1.01 (s, 21H); РХ-МС-EPI (m/z): $[m+h]^+$, розраховано для $C_{21}H_{37}O_4Si$: 381.2, знайдено: 381.3.

Стадія С: (5-метокси-4-триізопропілсилілоксипентил)бензоат

1,11 г продукту зі Стадії В (2,91 ммоль, 1 екв.) і 1,87 г N1,N1,N8,N8-тетраметилнафталін-1,8-діаміну (8,7 ммоль, 3 екв.) змішували в 45 мл ДХМ, потім у вигляді однієї порції додавали 1,87 г тетрафторборату триметилоксонію (8,7 ммоль, 3 екв.), і суміш перемішували за к. т. протягом 4 год. Спостерігали повне перетворення. Суміш фільтрували через набивання целіту, промивали за допомогою ДХМ, потім органічну фазу промивали відповідно водою, 1 М $CuSO_4$ і соляним розчином. Розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували на целіті та очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з

отриманням 963 мг (84 %) цільового продукту у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.95 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 4.28 (t, 2H), 3.96 (qv, 1H), 3.31 (d, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.82-1.54 (m, 4H), 1.01 (m, 21h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 165.7, 133.3, 129.8, 129.0, 128.7, 75.9, 70.4, 64.7, 58.4, 30.7, 23.5, 18.0, 17.9, 12.0.

Стадія D: 5-метокси-4-триізопропілсилілоксипентан-1-ол

953 мг продукту зі Стадії C (2.41 ммоль, 1 екв.) розчиняли в 12 мл MeOH і 6 мл ТГФ, потім повільно додавали 487 мг NaOH (12,1 ммоль, 5,0 екв.) в 6 мл води. Після додавання суміш залишали перемішуватися за к. т. до тих пір, поки не спостерігали повного перетворення (прибл. 2 год.). Додавали EtOAc і воду, потім суміш розділяли і органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували на целіті й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 687 мг (78 %) цільового продукту у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 4.39 (t, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.27 (d, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.03 (m, 21h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 76.8, 71.4, 61.4, 58.8, 31.4, 28.3, 18.5, 12.5; MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{15}H_{35}O_3Si$: 291.2350, знайдено: 291.2349.

Синтез 2d: 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-(диметиламіно)пентан-1-ол

Стадія A: 3-(оксиран-2-іл)пропіл бензоат

19,01 г 3-хлорбензолкарбопероксової кислоти (77 мас. %, 85,83 ммоль, 1,3 екв.) розчиняли в ДХМ (3 мл/ммоль) в ділильній воронці, потім органічну фазу (3-4 мл води відкидали) додавали безпосередньо до розчину 12,41 г продукту Синтезу 2a, стадія A (65,25 ммоль, 1 екв.), в ДХМ (3 мл/ммоль), і перемішували за к. т. протягом 4 год. Спостерігали повне перетворення. Додавали 100 мл ДХМ, потім промивали з 2×100 мл конц. розчином $NaHCO_3$ і 1×100 мл соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 13,92 г (кільк.) цільового продукту у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.97 (dm, 2H), 7.66 (tm, 1H), 7.53 (tm, 2H), 4.31 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.68-2.48 (dd+dd, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.67-1.56 (m+m, 2h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 166.2, 133.8, 129.6, 129.3, 64.8, 51.7, 46.6, 29.1, 25.4; MCBP-EI (m/z): $[M]^+$, розраховано для $C_{12}H_{14}O_3$: 206.0943, знайдено: 206.0941.

Стадія B: [4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-(диметиламіно)пентил]бензоат

7,01 г продукту зі Стадії A (34 ммоль, 1 екв.) і 51 мл розчину диметиламіну (2 M в MeOH, 102 ммоль, 3 екв.) змішували в запаяній трубці та перемішували за 60 °C протягом 1 год. Спостерігали повне перетворення. Реакційну суміш концентрували і [5-(диметиламіно)-4-гідроксипентил]бензоат отримували у вигляді в'язкої світло-жовтої олії. MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{14}H_{22}NO_3$: 252.1594, знайдено: 252.1597.

Сирий продукт повторно розчиняли в N,N-диметилформаміді (2 мл/ммоль), потім додавали 6,95 г імідазолу (102 ммоль, 3 екв.), 208 мг N,N-диметилпіридин-4-аміну (1,70 ммоль, 0,05 екв.) і, після просвітлення суміші, у вигляді однієї порції додавали розчин 12,8 г трет-бутилхлордиметилсилану (85,0 ммоль, 2,5 екв.). Суміш перемішували за 60 °C протягом 3 год. (спостерігали ступінь перетворення >95 %). Суміш охолоджували до к. т., потім додавали 3-4 мл конц. розчину $NH_4CL$, перемішували протягом 5 хвилин, потім леткі речовини упарювали. Додавали 300 мл EtOAc, 50 мл води і 50 мл конц. розчину $NaHCO_3$, і потім органічний шар відокремлювали. Органічну фазу промивали 1×50 мл $H_2O$, 1×50 мл соляним розчином, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували та потім концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH як елюенти з отриманням 8,37 г (67 %) цільового продукту у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.99-7.49 (m, 5H), 4.29-4.27 (m+m, 2H), 3.78 (m, 1H), 2.20-2.17 (dd+dd, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.80-1.73 (m+m, 2H), 1.67-1.46 (m+m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 3h), 0.04 (s, 3h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 166.2, 130.3, 70.0, 66.0, 65.3, 46.6, 32.0, 26.3, 24.5, -3.8, -4.4; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{20}H_{36}NO_3Si$: 366.2459, знайдено: 366.2463.

Стадія C: 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-(диметиламіно)пентан-1-ол

3,12 г продукту зі Стадії B (8,53 ммоль, 1 екв.) розчиняли в 34 мл MeOH і 17 мл ТГФ, потім повільно додавали 1,36 г NaOH (34 ммоль, 4,0 екв.) в 17 мл води. Після додавання суміш залишали перемішуватися за к. т. до тих пір, поки не спостерігали повного перетворення (прибл. 1.5 год.). Додавали EtOAc і воду, потім суміш розділяли і органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували на целіті й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH як елюенти з отриманням 1,60 г (72 %) цільового продукту у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 3.83-3.76 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 3H), 2.31 (ddd, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.72-1.54 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ м. ч.; 70.1, 65.2, 62.9, 46.4, 31.9, 27.9, 26.0, 18.2, -4.36, -4.62; МСВР-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{13}H_{32}NO_2Si$: 262.2197, знайдено: 262.2197.

Синтез 2e: 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-морфоліно-пентан-1-ол

Стадія A: [4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-морфолінопентил]бензоат

1.50 г продукту Синтезу 2d, стадія A (7,27 ммоль, 1 екв.), і 1,91 г морфоліну (21,87 ммоль, 3 екв.) перемішували в 15 мл MeCN за 82 °C протягом 24 год. Реакційну суміш концентрували і (4-гідрокси-5-морфолінопентил) бензоат отримували у вигляді в'язкої світло-жовтої олії. РХ-МС-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{16}H_{24}NO_4$: 294.2, знайдено: 294.2.

Сирий продукт повторно розчиняли в 7 мл N,N-диметилформаміду, потім додавали 1,19 г імідазолу (17,52 ммоль, 3 екв.) і, після просвітлення суміші, у вигляді однієї порції додавали розчин 1,76 г трет-бутилхлордиметилсилану (11,68 ммоль, 2 екв.). Суміш перемішували за 60 °C протягом 2 год. Суміш охолоджували до к. т., потім додавали EtOAc, і органічний шар промивали $H_2O$, соляним розчином, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували і потім концентрували на целіті. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 2,18 г (92 %) цільового продукту у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.96 (dd, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.53 (t, 2H), 4.29 (t, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.52 (t, 4H), 2.42-2.30 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 1.85-1.44 (m, 4H), 0.85 (s, 9H), 0.07 (s, 3h), 0.04 (s, 3h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ м. ч. 165.7, 133.3, 129.9, 129.0, 128.7, 68.7, 66.2, 64.8, 64.7, 54.2, 31.6, 25.8, 24.1, 17.8, -4.2, -4.8; РХ-МС-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{22}H_{38}NO_4Si$: 408.3, знайдено: 408.3.

Стадія B: 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-морфолінопентан-1-ол

2.18 г продукту зі Стадії A (8,53 ммоль, 1 екв.) розчиняли в 20 мл MeOH і 20 мл ТГФ, потім у вигляді однієї порції додавали 2,22 г $K_2CO_3$ (16,06 ммоль, 3,0 екв.). Після додавання суміш залишали перемішуватися за к. т. до тих пір, поки не спостерігали повного перетворення. Більшу частину летких речовин упарювали, потім додавали EtOAc і воду, суміш розділяли й органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували. Отримували 1,49 г (72 %) цільового продукту у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.97 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.53 (t, 2H), 4.37 (t, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.55 (t, 4H), 3.37 (q, 2H), 2.44-2.29 (m, 4 H), 2.22 (ddd, 2H), 1.56-1.29 (m, 4H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (s, 3h), 0.04 (s, 3h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 69.3, 66.2, 65.3, 61.0, 54.3, 32.1, 28.5, 25.8, 17.9, -4.2, -4.7; РХ-МС-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{15}H_{34}NO_3Si$: 304.2, знайдено: 304.3.

Синтез 2f: 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-[2-(диметиламіно)етилметиламіно]пентан-1-ол

Стадія A: [4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-[2-(диметиламіно)етилметиламіно]пентил]бензоат

908 мг продукту Синтезу 2d, Стадія A (4,40 ммоль, 1 екв.), і 1,35 г N,N',N'-триметилетан-1,2-діаміну (13,2 ммоль, 3 екв.) перемішували в 12 мл MeCN за 82 °C ПН. Реакційну суміш концентрували і [5-[2-(диметиламіно)етилметиламіно-4-гідроксипентил]бензоат отримували у вигляді в'язкої світло-жовтої олії. РХ-МС-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{17}H_{29}N_2O_3$: 309.2, знайдено: 309.3.

Сирий продукт повторно розчиняли в 4 мл N,N-диметилформаміду, потім додавали 609 мг імідазолу (8,95 ммоль, 3 екв.) і, після просвітлення суміші, у вигляді однієї порції додавали розчин 898 мг трет-бутилхлордиметилсилану (5,96 ммоль, 2 екв.). Суміш перемішували за 60 °C протягом 2 год. Суміш охолоджували до к. т., потім додавали EtOAc, і органічний шар промивали $H_2O$, соляним розчином, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували і потім концентрували на целіті. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH як елюенти з отриманням 1,11 г (88 %) цільового продукту у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.95 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 4.28 (t, 2H), 3.81-3.74 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.83-1.40 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 3h), 0.04 (s, 3h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 165.7, 133.3, 129.9, 129.0, 128.7, 69.8, 64.8, 63.9, 57.0, 56.1, 45.4, 43.4, 31.5, 25.8, 24.0, 17.8, -4.3, -4.8; РХ-МС-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{23}H_{43}N_2O_3Si$: 423.3, знайдено: 423.3.

Стадія B: 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-[2-(диметиламіно)етилметиламіно]пентан-1-ол

3,42 г продукту зі Стадії A (8,09 ммоль, 1 екв.) розчиняли в 40 мл MeOH і 20 мл ТГФ, потім у вигляді однієї порції додавали 1,62 г NaOH (40,5 ммоль, 5,0 екв.) в 20 мл води. Після додавання

суміш перемішували за к. т. до тих пір, поки не спостерігали повного перетворення. Додавали EtOAc і воду, суміш розділяли й органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували. Отримували 2,60 г (кільк.) цільового продукту у вигляді світло-жовтої олії.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 3.69 (m, 1H), 3.36 (t, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.56-1.30 (m+m, 2H), 1.50-1.40 (m+m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 3h), 0.03 (s, 3h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 70.7, 64.8, 61.5, 57.5, 56.7, 46.0, 43.8, 32.3, 29.0, 26.3, -3.8, -4.3; МСВР-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{16}H_{39}N_2O_2Si$: 319.2775, знайдено: 319.2788.

Синтез 2g: 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-морфолінобутан-1-ол

Стадія А: 2-(оксиран-2-іл)етил бензоат

4,063 г бут-3-еніл бензоату (23,06 ммоль, 1 екв.) розчиняли в 50 мл $CHCl_3$, потім додавали 4,97 г 3-хлорбензолкарбопероксової кислоти (77 мас. %, 28.80 ммоль, 1,25 екв.), і перемішували за к. т. ПН. Додавали 60 мл ДХМ, потім промивали конц. розчином $NaHCO_3$ і соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 3,81 г (86 %) цільового продукту у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.98 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.53 (t, 2H), 4.39 (t, 2H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.73 (t, 1H), 2.53 (dd, 1H), 2.03-1.82 (m, 2h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 165.7, 133.4, 129.7, 129.2, 128.8, 62.0, 49.2, 45.9, 31.4; РХ-МС-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{11}H_{13}O_3$: 193.1, знайдено: 193.1.

Стадія В: [3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-морфолінобутил]бензоат

723 мг продукту зі Стадії А (3,76 ммоль, 1 екв.) і 983 мг морфоліну (11,28 ммоль, 3 екв.) перемішували в 10 мл MeCN за 82 °C протягом 24 год. Реакційну суміш концентрували і (3-гідрокси-4-морфолінобутил) бензоат отримували у вигляді в'язкої світло-жовтої олії. РХ-МС-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{15}H_{22}NO_4$: 280.2, знайдено: 280.2.

Сирий продукт повторно розчиняли в 5 мл N,N-диметилформаміду, потім додавали 487 мг імідазолу (7,15 ммоль, 3 екв.) і, після просвітлення суміші, у вигляді однієї порції додавали розчин 719 мг трет-бутилхлордиметилсилану (4,77 ммоль, 2 екв.). Суміш перемішували за 60 °C протягом 2 год. Охолоджували до к. т., потім додавали EtOAc, і органічний шар промивали $H_2O$, соляним розчином, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували і потім концентрували на целіті. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 669 мг (71 %) цільового продукту у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.96 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.53 (t, 2H), 4.42-4.26 (m, 2H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.54 (t, 4H), 2.45-2.27 (m, 6H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1h), 0.85 (s, 9H), 0.07 (s, 3h), 0.02 (s, 3H); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 165.7, 133.3, 129.8, 129.0, 128.8, 66.3, 66.2, 65.1, 61.7, 54.2, 34.3, 25.8, 17.8, -4.2, -5.1; РХ-МС-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{21}H_{36}NO_4Si$: 394.2, знайдено: 394.3.

Стадія С: 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-морфолінобутан-1-ол

366 мг продукту зі Стадії В (0,93 ммоль, 1 екв.) розчиняли в 2 мл MeOH і 6,75 мл ТГФ, потім у вигляді однієї порції додавали 186 мг NaOH (4,65 ммоль, 5,0 екв.) в 2,25 мл води. Після додавання суміш залишали перемішуватися за к. т. до тих пір, поки не спостерігали повного перетворення. Додавали EtOAc і воду, суміш розділяли й органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували. Отримували 262мг (97 %) цільового продукту у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.ч. 4.42 (br., 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.55 (t, 4H), 3.52-3.41 (m, 2H), 2.37 (dm, 4H), 2.29-2.20 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 66.2, 65.4, 57.4, 54.2, 39.0, 25.8, 17.8, -4.3, -4.8; РХ-МС-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{14}H_{32}NO_3Si$: 290.2, знайдено: 290.3.

Синтез 2h: 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксибутан-1-ол

Стадія А: метил 3-гідрокси-4-метоксибутаноат

До 1,00 г метил 4-метокси-3-оксобутаноату (6,84 ммоль, 1 екв.) у 30 мл MeOH за 0 °C порціями додавали 264 мг $NaBH_4$ (6,98 ммоль, 1 екв.), і суміш перемішували за 0 °C протягом 10 год. Після концентрування залишок розбавляли водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили та концентрували з отриманням 0,72 г (71 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 4.97 (d, 1h), 3.97 (m, 1h), 3.58 (s, 3h), 3.27 (dd, 1h), 3.24 (s, 3h), 3.20 (dd, 1h), 2.46 (dd, 1h), 2.27 (dd, 1h).

Стадія В: метил 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксибутаноат

До 8,89 г продукту зі Стадії А (60 ммоль, 1 екв.) і 4,3 г імідазолу (63,2 ммоль, 1,05 екв.) в 100

мл ДМФА у вигляді однієї порції додавали 10 г трет-бутилхлордиметилсилану (66,3 ммоль, 1,1 екв.), і суміш перемішували протягом 18 год. Після розведення суміші за допомогою 300 мл соляного розчину й екстрагування за допомогою EtOAc, об'єднані органічні фази сушили, концентрували й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 11,77 г (75 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 4.17 (sx, 1h), 3.58 (s, 3h), 3.27 (m. 2h), 3.26 (s, 3h), 2.54 (dd, 1h), 2.32 (dd, 1h), 0.82 (s, 9H), 0.03 (d, 6h).

Стадія C: 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксибутан-1-ол

До 10,77 г продукту зі Стадії B (41 ммоль, 1 екв.) у 288 мл ДХМ за 0 °C повільно додавали 124 мл DIBAL-H (1 M у ТГФ, 124 ммоль, 3 екв.). Потім суміш перемішували протягом 2,5 год. за 0 °C, послідовно додавали 5 мл води, 5 мл 15 мас. % розчину NaOH, 0,5 мл води і безводний $MgSO_4$. Після перемішування протягом 15 хв, суміш фільтрували та концентрували з отриманням 6,73 г (70 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 4.34 (t, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.48/3.44 (m+m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.24/3.21 (dd+dd, 2H), 1.59/1.46 (m+m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.04/0.03 (s+s, 6H); MCBP-EPI (m/z): $[m+h]^+$, розраховано для $C_{11}H_{27}O_3Si$: 235.1729, знайдено: 235.1725.

Синтез 2i: 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-метоксибутан-1-ол

Стадія A: 3,4-дигідроксибутил бензоат

Суміш 20,1 г бут-3-еніл бензоату (113,5 ммоль, 1 екв.), 21,8 г гідрату 4-метил-4-оксидоморфолін-4-ію (161,3 ммоль, 1,42 екв.) і 2,83 г тетраоксиду осмію (2,5 мас. % в 2-метилпропан-2-олі, 0,28 ммоль, 0,0025 екв.) у 227 мл 2-метилпропан-2-олу та 27 мл води перемішували за 60 °C протягом 18 год. Потім реакційну суміш гасили за допомогою додавання за к. т. 270 мл 1 мл 1 M розчину $Na_2S_2O_3$, суміш розбавляли за допомогою ДХМ, і органічну фазу промивали водою та соляним розчином, сушили та концентрували з отриманням 22,22 г (93 %) 3,4-дигідроксибутил бензоату.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.97 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.59 (t, 1H), 4.39/4.34 (m+m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.37/3.30 (m+m, 2H), 1.93/1.64 (m+m, 2h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 166.2, 133.7, 129.5, 129.2, 68.5, 66.4, 62.5, 33.0; MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{11}H_{15}O_4$: 211.0970, знайдено: 211.0971.

Стадія B: [4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-гідроксибутил] бензоат

До 10 г продукту зі Стадії A (47,6 ммоль, 1 екв.) і 6,52 г імідазолу (0,096 моль, 2 екв.) в 100 мл ДМФА у вигляді однієї порції додавали 7,17 г трет-бутилхлордиметилсилану (47,6 ммоль, 1 екв.), і суміш перемішували протягом 1 год. Потім суміш розбавляли EtOAc, органічну фазу промивали конц. $NaHCO_3$, водою і соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували з отриманням 14,1 г (91 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.95 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (t, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.65 (m, 1h), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

Стадія C: [4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-метоксибутил] бензоат

7,03 г продукту зі Стадії B (21,7 ммоль, 1 екв.) і 13,9 г N1,N1,N8,N8-тетраметилнафталін-1,8-діаміну (64,9 ммоль, 3 екв.) змішували в 420 мл ДХМ, потім у вигляді однієї порції додавали 8,0 г тетрафторборату триметилоксонію (54,1 ммоль, 2,5 екв.), і суміш перемішували за к. т. протягом 18 год. Спостерігали повне перетворення. Суміш фільтрували через набивання целіту, промивали за допомогою ДХМ, потім органічну фазу промивали відповідно водою і соляним розчином. Розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували на целіті та очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 4,03 г (55 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.97 (m, 2H), 7.67 (tt, 1H), 7.52 (t, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

Стадія D: 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-метоксибутан-1-ол

До 4,0 г продукту зі Стадії C (11,83 ммоль, 1 екв.) в 100 мл 1:1 суміші ТГФ і MeOH за 0 °C додавали 5,1 г $K_2CO_3$ (36,96 ммоль, 3 екв.), і суміш перемішували протягом 3 год. за 0 °C і протягом 2 год. за к. т. Після додавання конц. розчину $NH_4Cl$ і ДХМ за 0 °C органічну фазу промивали конц. розчином $NaHCO_3$, водою і соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували з отриманням 4,14 г (94 %) 1:1 суміші цільового продукту та метил бензоату.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 4.38 (t, 1H), 3.57 (dd, 2h), 3.45 (q, 2h), 3.29 (s, 3h), 3.28 (m, 1h), 1.53 (m, 2h), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6h).

Синтез 2j: 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-метоксипропан-1-ол

Стадія A: (2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил бензоат

До 20 г (2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метанолу (151 ммоль, 1 екв.) і 25 мл N,N-діетилетанаміну (182 ммоль, 1,2 екв.) у 92 мл ДХМ за 0 °С додавали 21 мл бензоїлхлориду (182 ммоль, 1,2 екв.), і суміш перемішували за к. т. протягом 18 год. Реакційну суміш гасили конц. розчином $NaHCO_3$ і органічну фазу промивали соляним розчином, сушили і концентрували з отриманням 37,0 г (98 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч.7.98 (dd, 2h), 7.67 (m, 1h), 7.54 (t, 2h), 4.42 (m, 1h), 4.37 (dd, 1h), 4.27 (dd, 1h), 4.09 (dd, 1h), 3.82 (dd, 1h), 1.33 (s, 3h), 1.29 (s, 3h).

Стадія B: 2,3-дигідроксипропіл бензоат

Суміш 20 г продукту зі Стадії A (80 ммоль, 1 екв.), 220 мл 1 н. розчину HCl і 220 мл EtOH перемішували за к. т. протягом 18 год. Потім реакційну суміш гасили конц. розчином $Na_2CO_3$ і концентрували, залишок екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином і сушили з отриманням 15,48 г (98.7 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.00 (dd, 2h), 7.67 (tt, 1h), 7.54 (t, 2h), 5.03 (d, 1h), 4.71 (t, 1h), 4.30 (dd, 1h), 4.17 (dd, 1h), 3.79 (sx, 1h), 3.45 (m, 2h).

Стадія C: [3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-гідроксипропіл] бензоат

До 5,62 г продукту зі Стадії B (28,7 ммоль, 1 екв.) і 3,47 г імідазолу (51,0 моль, 2 екв.) в 50 мл ДМФА у вигляді однієї порції додавали 4,04 г трет-бутилхлордиметилсилану (26,8 ммоль, 1 екв.), і суміш перемішували протягом 1 год. Потім суміш розбавляли EtOAc, органічну фазу промивали конц. розчином $NaHCO_3$, водою і соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 3,23 г (36 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.99 (dd, 2h), 7.66 (tt, 1h), 7.53 (t, 2h), 5.13 (d, 1h), 4.31 (dd, 1h), 4.19 (dd, 1h), 3.83 (sx, 1h), 3.63 (m, 2h), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 6h).

Стадія D: [3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-метоксипропіл] бензоат

3,0 г продукту зі Стадії C (9,6 ммоль, 1 екв.) і 6,2 г N1,N1,N8,N8-тетраметилнафталін-1,8-діаміну (28,9 ммоль, 3 екв.) змішували в 160 мл ДХМ, потім у вигляді однієї порції додавали 3,54 г тетрафторборату триметилоксонію (23,9 ммоль, 2,5 екв.), і суміш перемішували за к. т. протягом 18 год. Суміш фільтрували через набивання целіту, промивали за допомогою ДХМ, потім органічну фазу промивали відповідно водою і соляним розчином. Розчин сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували на целіті та очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 1,7 г (55 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.97 (dd, 2H), 7.67 (tt, 1H), 7.54 (t, 2H), 4.44 (dd, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.72 (d, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

Стадія E: 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-метоксипропан-1-ол

До 1,68 г продукту зі Стадії D (5,17 ммоль, 1 екв.) в 40 мл 1:1 суміші ТГФ і MeOH за 0 °С додавали 2,19 г $K_2CO_3$ (15,85 ммоль, 3 екв.), і суміш перемішували протягом 3 год. за 0 °С і протягом 2 год. за к. т. Після додавання конц. розчину $NH_4Cl$ і ДХМ за 0 °С органічну фазу промивали конц. розчином $NaHCO_3$, водою і соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували з отриманням 1,26 г (кільк.) 1:0,25 суміші цільового продукту та метил бензоату.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 4.54 (t, 1H), 3.63 (dd, 1h), 3.55 (dd, 1h), 3.39 (m, 2h), 3.32 (s, 3h), 3.15 (m, 1h), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6h).

Синтез 2k: 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-морфолінопропан-1-ол

Стадія A: діетил 2-морфолінопропандіоат

До 16 г морфоліну (184 ммоль, 1,6 екв.) і 30 г $K_2CO_3$ (217 ммоль, 1,9 екв.) у 50 мл MeCN додавали 27 г діетил броммалонату (113 ммоль, 1 екв.), і екзотермічну реакційну суміш перемішували протягом 0,5 год. Після охолодження суміші до к. т. її фільтрували та концентрували, а сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 26,2 г (94 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 4.27 (s, 1h), 4.16 (q, 4h), 3.57 (dd, 4h), 2.68 (dd, 4h), 1.20 (s, 6h).

Стадія B: 2-морфолінопропан-1,3-діол

До 3,0 г $LiAlH_4$ (79 ммоль, 4,8 екв.) у 60 мл ТГФ за 0 °С додавали 4,0 г продукту зі Стадії A (16,3 ммоль, 1 екв.) в 25 мл ТГФ, і суміш перемішували за 60 °С протягом 4 год. Після охолодження до к. т. суміш обробляли 10 н. розчином NaOH і осад, що утворився, відфільтровували та промивали за допомогою ДХМ. Потім фази розділяли, водну фазу екстрагували за допомогою ДХМ, а об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували з отриманням 1,4 г (53 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 4.28 (dd, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.49 / 3.44 (m+m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.40 (qui, 1H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 67.5, 67.3, 59.1, 50.5; IR: 3373, 2856; МСВР-EI (m/z): $[M]^+$, розраховано для $C_7H_{15}NO_3$: 161.1052, знайдено: 161.1053.

Стадія C: 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-морфоліно-пропан-1-ол

До 1,32 г продукту зі Стадії B (8,22 ммоль, 1 екв.) і 0,56 г імідазолу (8,24 ммоль, 1 екв.) в 60 мл ДХМ краплинами додавали 1,24 г трет-бутилхлордиметилсилану (8,23 ммоль, 1 екв.) в 10 мл ДХМ, і суміш перемішували за к. т. протягом 0,5 год. Після додавання ДХМ розчин промивали водою та соляним розчином, сушили, концентрували й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 0,79 г (35 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 4.30 (brt, 1H), 3.69/3.65 (dd+dd, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.48/3.43 (m+m, 2H), 2.64/2.59 (m+m, 4H), 2.44 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.04/0.03 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 67.4, 67.4, 61.2, 59.2, 50.8, 26.3, 18.3, -5.0; IR: 2855; МСВР-EI (m/z): $[M\text{-}C_4H_9]^+$, розраховано для $C_9H_{20}NO_3Si$: 218.1217, знайдено: 218.1202.

Синтез 3a: метил 5-[3-[4-[3-[трет- бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-[трет- бутил (дифеніл)силіл]оксипентил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипентил]аміно]-5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з продукту Синтезу 1b як підходящого карбамату та продукту Синтезу 2a як підходящого спирту, отримували 2,5 г (61 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.60-7.33 (m, 10h), 7.28 (dd, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.1 (t, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.38 (m, 2h), 3.22 (t, 2H), 2.85 (s, 3h), 2.07 (m, 2H), 1.65 (m, 2h), 1.48 (m, 2h), 1.45/1.40 (s+S, 18h), 0.93 (s, 9H), 0.71 (s, 9H), -0.17/-0.22 (s+S, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 147.4, 129, 119.3, 115.4, 85.1, 82.3, 73.3, 68.1, 65.6, 51.9, 46.5, 38.4, 33.8, 30.5, 30.5, 28.5/28, 27.2, 26.0, 23.1, 23.0, -5.3; МСВР-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{55}H_{79}FN_3O_9SSi_2$: 1032.5054, знайдено: 1032.5060.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет- бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипентил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого карбамату, отримували 1,2 г (53 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.68-7.35 (m, 10h), 7.56 (t, 1H), 7.30 (d, 1h), 7.20 (d, 1h), 7.11 (t, 1h), 4.22 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.42/3.38 (dd+dd, 2H), 3.11 (t, 2H), 3.04 (brq., 2H), 2.86 (br., 3H), 1.99 (quint., 2H), 1.54 (m, 2H), 1.53/1.45 (m+m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.74 (s, 9H), -0.14/-0.18 (s+s, 6H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 164.6, 163.0, 154.9, 151.4, 147.5, 136.9, 136.0, 129.1, 119.3, 115.4, 114.8, 85.2, 82.3, 79.8, 73.6, 68.0, 66.2, 51.7, 44.7, 38.5, 33.8, 31.1, 30.6, 28.5, 27.2, 26.2, 24.3, 23.3, 19.4, 18.3, -5.2; МСВР-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{50}H_{71}FN_3O_7SSi_2$: 932.4530, знайдено: 932.4526.

Синтез 3b: метил 2-[[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з продукту Синтезу 1c як підходящого карбамату та продукту Синтезу 2a як підходящого спирту, отримували 3,2 г (65 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.60-7.35 (m, 10h), 7.28 (dd, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.38 (m, 2h), 3.22 (t, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.07 (m, 2H), 1.66 (m, 2h), 1.45 (s, 9H), 1.45 (m, 2h), 0.94 (s, 9H), 0.72 (s, 9H), -0.16/-0.21 (s+S, 6H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 162.8, 147.2, 128.9, 119.2, 115.4, 84.2, 73.3, 68.1, 65.6, 52.0, 48.2, 46.7, 44.3, 30.7, 30.5, 28.0, 27.2, 26.1, 23.1, 23.0, -5.3; МСВР-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{51}H_{73}FN_3O_7SSi_2$: 946.4686, знайдено: 946.4684.

Стадія B: метил 2-[[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з

продукту зі Стадії A як підходящого карбамату, отримували 2,2 г (55 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.64-7.37 (m, 10h), 7.56 (t, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (q, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.41 (m, 2h), 3.11 (t, 2H), 3.04 (Q, 2H), 2.21 (s, 6h), 2.00 (m, 2h), 1.55 (m, 2h), 1.54/1.45 (m+m, 2h), 0.97 (s, 9H), 0.74 (s, 9H), -0.14/-0.17 (s+S, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 164.6, 147.2, 129.0, 119.2, 115.4, 73.6, 68.0, 66.2, 51.7, 48.2, 44.8, 44.3, 31.1, 30.7, 27.2, 26.2, 24.4, 23.3, -5.2; MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{46}H_{66}FN_3O_5SSi_2$: 846.4162, знайдено: 846.4160.

Синтез 3c: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутил]аміно]-5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовувати Загальну методику алкілування, починаючи з 5,36 г продукту Синтезу 1a (10 ммоль, 1 екв.) і 3,77 г трет-бутил-(4-йодбутокси)-диметилсилану (3,10 мл, 12 ммоль, 1,2 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 6,1 г (84 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.58 (dd, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.06 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.43 (m, 2h), 0.82 (s, 9H), -0.01 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 147.0, 134.0, 124.9, 117.6, 68.2, 62.6, 52.1, 46.4, 30.5, 30.0, 28.1, 26.2, 24.5, 23.2, -4.9; MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{29}H_{45}N_2O_6FSiSI$: 723.1791, знайдено: 723.1775.

Стадія B: метил 2-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутиламіно]-5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з 6,0 г продукту зі Стадії A (8,30 ммоль) як підходящого карбамату, отримували 3,0 г (58 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.59 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.45 (dm, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.16 (q, 2H), 3.11 (t, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6 H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 164.7, 163.0, 152.1, 147.0, 136.9, 136.1, 134.0, 124.9, 117.6, 82.4, 68.0, 62.7, 51.7, 44.3, 30.6, 30.6, 26.3, 25.6, 23.3, -4.8; MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{24}H_{37}FIN_2O_4SSi$: 623.1266, знайдено: 623.1272.

Стадія C: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Соногашіри, починаючи з 3,00 г продукту зі Стадії B (4,82 ммоль, 1 екв.) і 1,63 г трет-бутил N-метил-N-проп-2-інілкарбамату (9,63 ммоль, 2 екв.) як підходящого ацетилену, отримували 2,50 г (65 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.58 (t, 1h), 7.31 (brd., 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.16 (q, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.86 (br., 3H), 2 (quint., 2H), 1.54 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 119.3, 115.4, 68.0, 62.7, 51.7, 44.3, 38.6, 33.8, 30.6, 30.1, 28.5, 26.3, 25.6, 23.3, -4.8; MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{33}H_{51}FN_3O_6SSi$: 664.3246, знайдено: 664.3245.

Синтез 3d: метил 2-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Соногашіри, починаючи з 3,00 г продукту Синтезу 3c, Стадія B (4,82 ммоль, 1 екв.), і 801 мг N,N-диметил-N-проп-2-ін-1-аміну (9,63 ммоль, 2 екв.) як підходящого ацетилену, отримували 2,20 г (79 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.58 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.20 (dm, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.44 (s, 2h), 3.16 (q, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.24 (s, 6h), 2.00 (m, 2h), 1.60-1.44 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.0, 119.2, 115.4, 84.9, 84.3, 68.0, 62.7, 51.7, 48.1, 44.3, 44.2, 30.6, 30.2, 26.3, 25.6, 23.3, -4.8; MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{29}H_{45}FN_3O_4SSi$: 578.2878, знайдено: 578.2865.

Синтез 3e: етил 5-(3-хлорпропіл)-2-(метиламіно)тіазол-4-карбоксилат

Суспензію 2,25 г метилтіосечовини (25,0 ммоль, 1 екв.) в 100 мл етанолу охолоджували до 0 °C, і потім за цієї температури краплинами додавали 7,46 г етил 3-бром-6-хлор-2-оксогексаноату (27,5 ммоль, 1,1 екв.). Після перемішування протягом 15 хв за 0 °C додавали 7 мл TEA (5,06 г, 50 ммоль, 2 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували протягом ночі за к. т. Спостерігали повне перетворення. Леткі речовини видаляли у вакуумі, потім отриманий в результаті залишок розподіляли між EtOAc і водою. Шари розділяли, потім органічний шар промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином. Об'єднані органічні шари сушили над $Na_2SO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували за зниженого тиску. Потім сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 5 г (76 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.55 (q, 1H), 4.21 (q, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.78 (d, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.26 (t, 3H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 165.6, 162.5, 137.4, 135.5, 60.5, 45.0, 34.1, 31.2, 24.4, 14.7; МСВР-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{10}H_{16}ClN_2O_2S$: 263.0616, знайдено: 263.0615.

Синтез 3f: Метил 5-[3-[4-[3-[трет- бутоксикарбоніл (метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксипентил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія А: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипентил]аміно]-5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з 577 мг продукту Синтезу 1b (1 ммоль) як підходящого карбамату і 496 мг продукту Синтезу 2b (2 ммоль) як підходящого спирту, отримували 790 мг (96 %) цільового продукту.

Стадія В: метил 5-[3-[4-[3-[трет- бутоксикарбоніл (метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксипентил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з 790 мг продукту зі Стадії А (0,95 ммоль) як підходящого карбамату, отримували 270 мл (38 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.58 (t, 1H), 7.31 (brd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (brs, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56/3.53 (dd+dd, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.86 (brs, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.63-1.43 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); МСВР-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{35}H_{55}FN_3O_7SSi$: 708.3508, знайдено: 708.3502.

Синтез 3g: Метил 5-[3-[4-[3-(трет- бутоксикарбоніламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-[трет- бутил(диметил)силіл]оксибутиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Соногашіри, починаючи з 880 мг продукту Синтезу 3c, Стадія В (1,41 ммоль, 1 екв.), і 438 мг трет-бутил N-проп-2-інілкарбамату (2,82 ммоль, 2 екв.) як підходящого ацетилену, отримували 918 мг (85 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.58 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.26 (ff, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.95 (d, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.17 (q, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.00 (m, 2h), 1.54 (m, 2h), 1.50 (m, 2h), 1.39 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 164.7, 163.0, 147.4, 136.9, 136.1, 129.0, 119.1, 115.4, 68.0, 62.7, 51.7, 44.3, 30.6, 30.5, 30.2, 28.7, 26.3, 25.6, 23.3, 18.4, -4.8 МСВР-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{32}H_{49}FN_3O_6SSi$: 650.3090, знайдено: 650.3093.

Синтез 3h: Метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія А: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил]аміно]-5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з 2,68 г продукту синтезу 1a (5 ммоль, 1 екв.) і 1,46 г 2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етанолу (1,42 мл, 10 ммоль, 2 екв.) як підходящого спирту, отримували 2,8 г (84 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.57 (dd, 1H), 7.44 (dm, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.12/4.02 (m+m, 2H), 4.07 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.02/3.54 (dd+dd, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.21 (t, 2h), 2.06 (m, 2H), 1.86/1.82 (m+m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.29 (s, 3h), 1.22 (s, 3h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 134.0, 124.9, 117.6, 73.8, 68.9, 68.1, 52.0, 44.0, 32.2, 30.5, 28.1, 27.3, 25.9, 23.1; МСВР-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{26}H_{35}FIN_2O_7S$: 665.1188, знайдено: 665.1175.

Стадія В: метил 2-[2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етиламіно]-5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з 2,5 г продукту зі Стадії А (3,80 ммоль) як підходящого карбамату, отримували 1,6 г (75 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.6 (t, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.45 (dm, 1H), 6.97 (dd, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.03 (t, 2H), 4.01/3.48 (dd+dd, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.27/3.19 (m+m, 2h), 3.11 (t, 2H), 1.99 (m, 2h), 1.76/1.72 (m+m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3 H); МСВР-EPI (m/z): $[m+h]^+$, розраховано для $C_{21}H_{27}FIN_2O_5S$: 565.0663, знайдено: 565.0642.

Стадія С: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Соногашіри, починаючи з 400 мг продукту зі Стадії В (0,71 ммоль, 1 екв.) і 240 мг трет-бутил N-метил-N-проп-2-інілкарбамату (1,42 ммоль, 2 екв.) як підходящого ацетилену, отримували 300 мг (70 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.60 (t, 1H), 7.31 (brd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (brs, 2H), 4.09 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 4.00/3.48 (dd+dd, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.27/3.19 (M+M, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.86 (BRS, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.31 (s, 3h), 1.25 (s, 3h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 164.5, 136.9, 136.4, 129.1, 119.3, 115.4, 85.2, 82.3, 73.8, 69.0, 68.0, 51.7, 41.4, 38.4, 33.8, 33.2, 30.6, 28.5, 27.3, 26.1, 23.3; MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{30}H_{41}FN_3O_7S$: 606.2644, знайдено: 606.2650.

Синтез 3i: Метил 5-[3-[4-[3-(диметил) аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Соногашіри, починаючи з 400 мг продукту Синтезу 3h, Стадія B (0,71 ммоль, 1 екв.), і 117 мг N,N-диметилпроп-2-ін-1-аміну (1,42 ммоль, 2 екв.) як підходящого ацетилену, отримували 250 мг (58 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.61 (t, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 4/3. 48 (dd+dd, 2H), 3.69 (s, 3h), 3.41 (s, 2H), 3.28/3.19 (m+m, 2h), 3.12 (t, 2h), 2.22 (s, 6H), 2 (qn, 2h), 1.75/1.72 (m+m, 2h), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 164.5, 163, 151.5, 147.3, 136.9, 136.4, 128.9, 119.2, 115.4, 115.3, 108.4, 85.2, 84.2, 73.8, 69.0, 68.0, 51.8, 48.1, 44.3, 41.4, 33.3, 30.6, 27.4, 26.1, 23.4; MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{26}H_{35}FN_3O_5S$: 520.2281, знайдено: 520.2272.

Синтез 3j: метил 2-[2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-[(4-метоксифеніл)метилметиламіно]проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Соногашіри, починаючи з 400 мг продукту Синтезу 3h, Стадія B (0,71 ммоль, 1 екв.), і 268 мг N-[(4-метоксифеніл)метил]-N-метил-проп-2-ін-1-аміну (1,42 ммоль, 2 екв.) як підходящого ацетилену, отримували 280 мг (63 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.61 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1 H), 7.23 (d, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.89 (d, 2H), 4.10 (qn, 1H), 4.07 (t, 2H), 4/3. 48 (dd+dd, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.49 (s, 2h), 3.44 (s, 2H), 3.28/3.19 (m+m, 2H), 3.13 (t, 2h), 2.24 (s, 3h), 2.01 (qn, 2h), 1.75/1.73 (m+m, 2h), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 164.5, 163.0, 158.8, 151.5, 147.3, 136.6, 136.5, 130.8, 130.5, 129.0, 119.3, 115.4, 115.3, 114.1, 108.4, 84.9, 84.5, 73.8, 69.0, 68.0, 59.4, 55.5, 51.8, 45.8, 41.7, 41.4, 33.3, 30.6, 27.3, 26.1, 23.4; MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{33}H_{41}FN_3O_6S$: 626.2694, знайдено: 626.2697.

Синтез 3k: метил 2-[2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-[метил(п-толілсульфоніл)аміно]проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Соногашіри, починаючи з 400 мг продукту Синтезу 3h, Стадія B (0,71 ммоль, 1 екв.) і 316 мг N, 4-диметил-N-проп-2-інілбензолсульфонаміду (1,42 ммоль, 2 екв.) як підходяшого ацетилену, отримували 260 мг (55 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.72 (d, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.1 (qn, 1H), 4.05 (t, 2H), 4/3. 48 (dd+dd, 2h), 3.69 (s, 3H), 3.27/3.19 (m+m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.33 (s, 3h), 1.99 (qn, 2H), 1.75/1.73 (m+m, 2H), 1.31 (s, 3h), 1.25 (s, 3h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 164.5, 163.0, 151.2, 147.5, 144.0, 136.9, 136.4, 134.4, 130.2, 128.9, 128.2, 119.1, 115.2, 114.2, 108.4, 84.6, 81.9, 73.9, 69.0, 68.1, 51.8, 41.5, 40.4, 34.9, 33.3, 30.6, 27.4, 26.1, 23.4, 21.4; MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{32}H_{39}FN_3O_7S_2$: 660.22079, знайдено: 660.2231.

Синтез 3l: метил 5-[3-[4-[3-[трет- бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[3-[терт-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксибутил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксибутил]аміно]-5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з 577 мг продукту Синтезу 1b (1 ммоль, 1 екв.) як підходящого карбамату і 469 мг продукту синтезу 2H (2 ммоль, 2 екв.) як підходящого спирту, отримували 794 мг (99 %) цільового продукту.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксибутил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з 794 мг продукту зі Стадії A (1 ммоль) як підходящого карбамату, отримували 320 мл (46 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.54 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 4.04 (t, 2H), 4.20 (bs, 2H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.23-3.14 (m, 4H), 3.22 (s, 3h), 3.10 (t, 2h), 2.83

(BRS, 3h), 2.03-1.93 (m, 2h), 1.74-1.50 (m, 2h), 1.39 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 3h), -0.01 (s, 3h).

Синтез 3m: метил 5-[3-[4-[3-[трет- бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл] - 2-фторфенокси]пропіл]-2-[5-[трет- бутил(диметил)силіл] оксипентиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія А: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипентил]аміно]-5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з 5,00 г продукту Синтезу 1a (7,55 ммоль, 1 екв.) і 2,97 р трет-бутил-(5-йодпентокси)-диметилсилану (9,06 ммоль, 1,2 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 4,72 г (85 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.59 (dm, 1H), 7.46 (dm, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.64 (m, 2h), 1.52 (s, 9H), 1.48 (m, 2h), 1.30 (m, 2h), 0.82 (s, 9H), -0.02 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 163.1, 156.3/153.2, 151.8, 147.0, 143.2, 135.6, 133.9, 124.9, 117.6, 83.5, 82.3, 67.3, 62.5, 52.0, 46.5, 32.3, 30.5, 28.1, 27.6, 26.3, 22.9, 22.6, 18.1, -4.9; MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{30}H_{47}FIN_2O_6SSi$: 737.1947, знайдено: 737.1948.

Стадія В: метил 2-[[5-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипентил]аміно]-5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з 2,36 г продукту зі Стадії А (3,20 ммоль) як відповідного карбамату. Після завершення реакції реакційну суміш упарювали насухо за зниженого тиску, в результаті чого отримували сирий цільовий продукт.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.60-7.54 (m, 2h), 7.44 (d, 1h), 6.96 (t, 1h), 4.03 (t, 2h), 3.69 (s, 3h), 3.56 (t, 2h), 3.18-3.08 (m, 4h), 1.98 (qv., 2H), 1.55-1.42 (m, 4H), 1.37-1.29 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

Стадія С: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипентиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Соногашіри, починаючи з сирого продукту зі Стадії В і трет- бутил N-метил-N-проп-2-інілкарбамату як відповідного ацетилену, отримували 1,92 г (89 % за 2 стадії) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.57 (br., 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.23 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.11 (t, 2 H), 2.86 (br., 3 H), 2.00 (quint., 2H), 1.51 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 119.3, 115.4, 68.0, 62.8, 51.7, 44.5, 38.6, 33.8, 32.4, 30.6, 28.9, 28.5, 26.3, 23.3, 23.2, -4.9; MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{34}H_{53}FN_3O_6SSi$: 678.3403, знайдено: 678.3393.

Синтез 3n: Метил 5-[3-[4-[3-[трет- бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл] - 2-фторфенокси]пропіл]-2-[3-[трет- бутил(диметил)силіл] оксипропіламіно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія А: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіл]аміно]-5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл] - 2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з 577 мг продукту синтезу 1b (1 ммоль, 1 екв.) як підходящого карбамату і 380 мг 3 - [трет-бутил(диметил)силіл]оксипропан-1-олу (2 ммоль, 2 екв.) як підходящого спирту, отримували 600 мг (80 %) цільового продукту.

Стадія В: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіламіно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії А як підходящого карбамату, отримували 310 мг (47 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.50 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 4.21 (bs, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.19 (q, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.84 (brs, 3h), 2.04-1.94 (m, 2h), 1.74-1.63 (m, 2h), 1.40 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6h).

Синтез 3o: Метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія А: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил]аміно]-5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з 577 мг продукту Синтезу 1b (1 ммоль, 1 екв.) як підходящого карбамату і 264 мг (2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метанолу (2 ммоль, 2 екв.) як підходящого спирту, отримували 640 мг (92 %) цільового продукту.

Стадія В: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-

фторфенокси]пропіл]-2-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Використовувати Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого карбамату, отримували 282 мг (51 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.73 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (bs, 2H), 4.19 (q, 1H), 4.07 (t, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.64 (dd, 1H), 3.69 (s, 3h), 3.31-3.24 (m, 1h), 3.11 (t, 2h), 2.86 (BRS, 3h), 2.05-1.95 (m, 2h), 1.41 (s, 9H), 1.33 (s, 3h), 1.26 (s, 3h).

Синтез 3p: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ил)метил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовувати Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з 491 мг продукту Синтезу 1C (1 ммоль, 1 екв.) як підходящого карбамату і 292 мг (2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метанолу (2 ммоль, 2 екв.) як підходящого спирту, отримували 573 мг (92 %) цільового продукту.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Використовувати Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого карбамату, отримували 378 мг (74 %) продукту Синтезу 3p.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.74 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.21 (qui, 1H), 4.07 (t, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.42 (s, 2h), 3.33-3.26 (m, 1h), 3.12 (t, 2h), 2.23 (s, 6h), 2.05-1.96 (m, 2h), 1.34 (s, 3h), 1.26 (s, 3h).

Синтез 3q: метил 5-[3-[4-[3-[трет- бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл] - 2-фторфенокси]пропіл]-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-метоксипропіл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-метоксипропіл]аміно]-5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовувати Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з 577 мг продукту Синтезу 1b (1 ммоль, 1 екв.) як підходящого карбамату і 440 мг продукту Синтезу 2j (2 ммоль, 2 екв.) як підходящого спирту, отримували 780 мг (кільк.) цільового продукту.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-метоксипропіл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовувати Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого карбамату, отримували 400 мг (58 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.60 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (bs, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.33 (s, 3h), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.12 (t, 2h), 2.87 (BRS, 3h), 2.01 (qui, 2h), 1.42 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3h), 0.02 (s, 3h).

Синтез 3r: метил 5-[3-[4-[3-[трет- бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл] - 2-фторфенокси]пропіл]-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-морфолінопропіл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-морфолінопропіл]аміно]-5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з 577 мг продукту Синтезу 1b (1 ммоль, 1 екв.) як підходящого карбамату і 413 мг продукту Синтезу 2k (1.5 ммоль, 1.5 екв.) як підходящого спирту, отримували 473 мг (56 %) цільового продукту.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-морфолінопропіл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого карбамату, отримували 390 мг (93 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.38 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.23 (bs, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.73 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (dd, 1H), 3.58-3.46 (m, 4H), 3.25 (t, 2h), 3.13 (t, 2h), 2.87 (BRS, 3h), 2.72-2.63 (m, 3h), 2.59-2.53 (m, 2h), 2.01 (qui, 2h), 1.42 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6h).

Синтез 3s: метил 5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)пропіл]-2-(метиламіно)тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]-5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з 2,68 г продукту Синтезу 1a

(10 ммоль, 1 екв.) і 1,70 г йодметану (12 ммоль, 1,2 екв.) як підходящого алкілгалогеніду, отримували 2,8 г (77 %) цільового продукту.

Стадія B: метил 5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)пропіл]-2-(метиламіно)тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з 2,0 г продукту зі Стадії A (4,44 ммоль) як підходящого карбамату, отримували 1,2 г (73 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.59 (dd, 1H), 7.50 (q, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 2.77 (d, 3H), 1.99 (m, 2h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 165.4, 163.0, 147.0, 134.0, 124.9, 117.6, 68.0, 51.8, 31.1, 30.6, 23.3; МСВР-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{15}H_{17}FIN_2O_3S$: 450.9983, знайдено: 450.9971.

Синтез 3t: метил 2-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипентиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Соногашіри, починаючи з сирого продукту Синтезу 3m, Стадія B, і N,N-диметилпроп-2-ін-1-аміну як підходящого ацетилену, отримували 3,73 г (кільк. за 2 стадії) цільового продукту.

МСВР-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{30}H_{47}FN_3O_4SSi$: 592.3035, знайдено: 592.3033.

Синтез 3u: етил 2-аміно-5-(3-{4-[3-(диметиламіно) проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: етил 3-бром-6-хлор-2-оксогексаноат

До розчину етил 6-хлор-2-оксогексаноату (5 г, 26,0 ммоль, 1 екв.), що перемішується, у хлороформі (70 мл), додавали бром (1,6 мл, 31,2 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 6,5 год., потім розбавляли дихлорметаном і промивали 10 % водним розчином тіосульфату натрію з подальшим промиванням водою і потім соляним розчином. Органічний екстракт сушили (сульфат магнію), а розчинник видаляли у вакуумі з отриманням цільової сполуки (7 г, 25,8 ммоль, 99 %) у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 5.25 (dd, J=9.0, 4.7 Гц, 1H), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.72 (t, J=6.3 Гц, 2h), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.89 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 1H), 1.30 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Стадія B: етил 5-(3-хлорпропіл)-2-ацетамідо-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту зі Стадії A (7 г, 25,8 ммоль, 1 екв.) в етанолі (150 мл) додавали N-ацетилтіосечовину (3,05 г, 25,78 ммоль, 1 екв.). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 год., потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища, і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в дихлорметані (150 мл), потім додавали ангідрид оцтової кислоти (4,74 мл, 50,21 ммоль, 2 екв.) і 4-диметиламінопіридин (6,13 г, 50,21 ммоль, 2 екв.). Після перемішування за температури навколишнього середовища протягом 2 год. суміш розбавляли дихлорметаном, потім промивали водою (x2) з подальшим промиванням соляним розчином. Органічний екстракт сушили (сульфат магнію), потім розчинник видаляли у вакуумі. Сиру речовину розтирали з діетиловим ефіром і тверду речовину збирали за допомогою фільтрування та промивали діетиловим ефіром з отриманням цільового продукту (1,1 г, 3,78 ммоль, 13.9 %). Два цикли упарювання фільтрату, повторного розтирання та відфільтровування призводили до отримання додаткових партій продукту (3,42 г, 11,76 г, 43 %). На закінчення, виконання упарювання кінцевого фільтрату та очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання додаткової кількості цільового продукту (1,46 г, 5,02 ммоль, 18,5 %) [загальний вихід: 76 %].

РХ/МС ($C_{11}H_{15}ClN_2O_3S$) 291 $[M+H]^+$; RT 1.08 (РХМС-V-B1);

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.43 (s, 1H), 4.26 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.68 (t, J=6.4 Гц, 2H), 3.27-3.18 (m, 2h), 2.13 (s, 3H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Стадія C: етил 2-ацетамідо-5-(3-йодпропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії B (5,84 г, 20,1 ммоль, 1 екв.) і йодиду натрію (18,1 г, 0,12 моль, 6 екв.) в ацетонітрилі (130 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 год. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, а розчинник видаляли у вакуумі. Суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою та соляним розчином. Органічний екстракт сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину розтирали в діетиловому ефірі та потім збирали за допомогою фільтрування з отриманням цільового продукту у вигляді кремового твердої речовини (6,28 г, 16,4 ммоль, 82 %).

РХ/МС ($C_{11}H_{15}IN_2O_3S$) 383 $[M+H]^+$; RT 0.96 (РХМС-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.43 (s, 1H), 4.26 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.29 (t, J=6.7 Гц, 2h), 3.18 (t, J=7.4 Гц, 2h), 2.12 (s, 3h), 2.16 - 2.04 (m, 2h), 1.30 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія D: етил 5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-2-ацетамідо-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту зі Стадії C (1,64 г, 8,46 ммоль, 1,2 екв.) у диметилформаміді (20 мл) додавали гідрид натрію (60 % в мінеральній олії) (0,56 г, 14,1 ммоль, 2 екв.). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 30 хв, потім охолоджували на крижаній бані та повільно додавали розчин продукту Синтезу 6b (2,7 г, 7,05 ммоль, 1 екв.) у диметилформаміді (20 мл). Через 40 хв реакційної суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 5 год. Розчинник видаляли у вакуумі, і сиру речовину розподіляли між етилацетатом і водою, промивали соляним розчином і сушили (сульфат магнію). Розчинник видаляли у вакуумі та сирий продукт очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™), з елююванням градієнтом 0 - 10 % метанолу в дихлорметані з отриманням цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (1,48 г, 3,32 ммоль, 47 %).

РХ/МС ($C_{22}H_{26}FN_3O_4S$) 448 $[M+H]^+$; RT 0.76 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.41 (s, 1H), 7.30 (dd, J=11.9, 2.3 Гц, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 4.22 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.11 (t, J=6.1 Гц, 2h), 3.42 (s, 2h), 3.24 (DT, J=14.7, 7.5 Гц, 2h), 2.23 (s, 6h), 2.10 (s, 3h), 2.12 - 2.01 (m, 2h), 1.27 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія E: етил 2-аміно-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії D (1,49 г, 3,32 ммоль, 1 екв.) і хлороводневої кислоти (4 М в 1,4-діоксані) (8,3 мл, 0,03 моль, 10 екв.) в етанолі (40 мл) нагрівали за 60 °C протягом 18 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розчинник видаляли у вакуумі. Отриману в результаті олію розчиняли в невеликій кількості метанолу, потім завантажували на картридж SCX-2 (50 г, промитий метанолом). Картридж промивали метанолом, і потім елюювали 3,5 н. метанольним аміаком. Розчинник видаляли у вакуумі та одержану олію очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™), з елююванням градієнтом 0 - 10 % метанолу в дихлорметані з отриманням цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (1,48 г, 3,32 ммоль, 47 %).

РХ/МС ($C_{20}H_{24}FN_3O_3S$) 406 $[M+H]^+$; RT 0.706 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.30 (dd, J=12.0, 2.0 Гц, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (t, J=8.7 Гц, 1h), 7.02 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.12 (t, J=7.5 Гц, 2h), 2.23 (s, 6h), 2.09 - 1.94 (m, 2h), 1.23 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Синтез 3v: етил 2-аміно-5-(3-феноксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: етил 5-бром-2-ацетамідо-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин етил 2-аміно-5-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилату (2 г, 7,96 ммоль, 1 екв.), ангідриду оцтової кислоти (0,83 мл, 8,76 ммоль, 1,1 екв.) і 4-диметиламінопіридину (1,12 г, 9,16 ммоль, 1,15 екв.) у дихлорметані (30 мл) перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 днів. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, послідовно промивали водою та соляним розчином, потім сушили (сульфат магнію) і розчинник видаляли у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,8 г, 6,14 ммоль, 77 %).

РХ/МС ($C_8H_9BrN_2O_3S$) 293 $[M+H]^+$; RT 1.01 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.80 (s, 1H), 4.28 (q, J=7.1 Гц, 2h), 2.16 (s, 3h), 1.30 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: етил 2-ацетамідо-5-(3-феноксипроп-1-ін-1-іл) - 1,3-тіазол-4-карбоксилат

Продукт зі Стадії A (200 мг, 0,68 ммоль, 1 екв.), фенілпропаргіловий ефір (0,18 мл, 1,36 ммоль, 2 екв.), триетиламін (0,28 мл, 2,05 ммоль, 3 екв.), йодид міді (I) (13 мг, 0,07 ммоль, 0,1 екв.) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (39,4 мг, 0,03 ммоль, 0,05 екв.) об'єднували. Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 100 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органіку промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, і сушили (сульфат магнію). Розчинник видаляли у вакуумі та сирий продукт очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані з отриманням цільового продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (122 мг, 0,35 ммоль, 52 %).

РХ/МС ($C_{17}H_{16}N_2O_4S$) 345 $[M+H]^+$; RT 1.21 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.85 (s, 1H), 7.34 (t, J=7.8 Гц, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 2h), 7.02 -

6.96 (m, 1h), 5.13 (s, 2H), 4.24 (q, J=7.0 Гц, 2h), 2.16 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Стадія C: етил 2-ацетамідо-5-(3-феноксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Етилацетат (10 мл) завантажували в колбу, що містить продукт зі Стадії B (122 мг, 0,35 ммоль, 1 екв.) і оксид платини (IV) (8,04 мг, 0,04 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту. Суміш струшували за температури навколишнього середовища в атмосфері водню протягом 6,5 год. Додавали додаткову кількість оксиду платини (IV) (на кінчику шпателя), і реакційну суміш струшували в атмосфері водню протягом ще 18 год. Суміш фільтрували через змочену метанолом набивку целіту, елюювали метанолом, і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (77,2 мг, 0,22 ммоль, 63 %).

РХ/МС ($C_{17}H_{20}N_2O_4S$) 349 $[M+H]^+$; RT 1.22 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.41 (s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.03 - 6.88 (m, 3H), 4.23 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.00 (t, J=6.2 Гц, 2H), 3.26 (dd, J=8.3, 6.8 Гц, 2h), 2.12 (s, 3h), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Стадія D: етил 2-аміно-5-(3-феноксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Хлороводневу кислоту (4M в 1,4-діоксані; 0,5 мл, 2,22 ммоль, 10 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії C (77,2 мг, 0,22 ммоль, 1 екв.) в етанолі (5 мл). Реакційну суміш нагрівали за 60 °C протягом 5 год. Розчинник видаляли у вакуумі, потім залишок розчиняли в метанолі та завантажували на змочений метанолом картридж SCX-2 (5 г). Картридж промивали метанолом, потім елюювали 3,5 н. метанольним аміаком, і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (48,2 мг, 0,16 ммоль, 71 %).

РХ/МС ($C_{15}H_{18}N_2O_3S$) 307 $[M+H]^+$; RT 1.16 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 3H), 4.16 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.97 (t, J=6.2 Гц, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2h), 1.24 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Синтез 3w: етил 2-аміно-5-(3-метоксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: етил 2-ацетамідо-5-(3-метоксипроп-1-ін-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Диметилформамід (10 мл) додавали до продукту Синтезу 3v, Стадія A (400 мг, 1,36 ммоль, 1 екв.), метилпропаргіловому ефіру (0,23 мл, 2,73 ммоль, 2 екв.), триетиламіну (0,57 мл, 4,09 ммоль, 3 екв.) і йодиду міді (I) (26 мг, 0,14 ммоль, 0,1 екв.), і потім додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій(0) (78,8 мг, 0,07 ммоль, 0,05 екв.). Посудину барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 100 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Розчинник видаляли у вакуумі та сирий продукт очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані з отриманням твердої речовини, яку розтирали з діетиловим ефіром з отриманням цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (213,7 мг, 0,76 ммоль, 55 %). Фільтрат упарювали з отриманням другої партії цільового продукту у вигляді помаранчевої смоли (94,6 мг, 0,34 ммоль, 24 %) [загальний вихід 79 %].

РХ/МС ($C_{12}H_{14}N_2O_4S$) 283 $[M+H]^+$; RT 1.00 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.84 (s, 1h), 4.41 (s, 2h), 4.28 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.36 (s, 3h), 2.16 (s, 3h), 1.30 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: етил 2-ацетамідо-5-(3-метоксипропіл) - 1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії A (308 мг, 1,09 ммоль, 1 екв.) в 2:1 суміші етилацетат/метанол (15 мл) завантажували в колбу, що містить каталітичну кількість оксиду платини(IV) в атмосфері азоту. Посудину вакуумували та знову заповнювали азотом (x3), потім вакуумували та поміщали в атмосферу водню. Після струшування за температури навколишнього середовища протягом 18 год. реакційну суміш фільтрували через целіт, елюювали метанолом і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (207 мг, 0,72 ммоль, 66 %).

РХ/МС ($C_{12}H_{18}N_2O_4S$) 287 $[M+H]^+$; RT 0.99 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.40 (s, 1H), 4.25 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 2.12 (s, 3h), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Стадія C: етил 2-аміно-5-(3-метоксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Хлороводневу кислоту (4М в 1,4-діоксані; 2,1 мл, 8,38 ммоль, 10 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії B (240 мг, 0,84 ммоль, 1 екв.) в етанолі (10 мл). Суміш нагрівали до 60 °C протягом 7 год., потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (219 мг, 0,81 ммоль, 97 %).

РХ/МС ($C_{10}H_{16}N_2O_3S$) 245 $[M+H]^+$; RT 0.88 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.00 (br s, 2h), 4.25 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.34 (t, J=6.3 Гц, 2h), 3.23 (s, 3h), 3.05 - 2.96 (m, 2h), 1.84 - 1.72 (m, 2h), 1.28 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Синтез 3x: етил 2-аміно-5-[3-(2-фторфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: етил 2-ацетамідо-5-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До суміші продукту Синтезу 3v, Стадія A (1 г, 3,41 ммоль, 1 екв.), пропаргілового спирту (0,4 мл, 6,82 ммоль, 2 екв.), триетиламіну (1,42 мл, 10,2 ммоль, 3 екв.) і йодиду міді (I) (65 мг, 0,34 ммоль, 0,1 екв.) у диметилформаміді (20 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (197 мг, 0,17 ммоль, 0,05 екв.). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 100 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Розчинник видаляли у вакуумі; подальша очистка за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 10 % метанолу в дихлорметані призводила до отримання цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (1,01 г, 3,75 ммоль, > 100 %).

РХ/МС ($C_{11}H_{12}N_2O_4S$) 269 $[M+H]^+$; RT 0.82 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.80 (s, 1H), 5.45 (t, J=6.0 Гц, 1H), 4.37 (d, J=6.1 Гц, 2h), 4.27 (q, J=7.1 Гц, 2h), 2.16 (s, 3h), 1.30 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: етил 2-ацетамідо-5-(3-гідроксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії A (1,01 г, 3,75 ммоль, 1 екв.) в 4:1 суміші етилацетат/метанол (25 мл) завантажували в колбу, що містить гідрат оксиду платини(IV) (на кінчику шпателя) в атмосфері азоту. Реакційну суміш вакуумували та знову заповнювали азотом (x3), потім вакуумували та поміщали в атмосферу водню. Реакційну суміш струшували за температури навколишнього середовища протягом 30 год., потім фільтрували через целіт, елюювали метанолом і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (582 мг, 2,14 ммоль, 57 %).

РХ/МС ($C_{11}H_{16}N_2O_4S$) 273 $[M+H]^+$; RT 0.81 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.39 (s, 1H), 4.54 (t, J=5.1 Гц, 1H), 4.25 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.44 (td, J=6.4, 5.1 Гц, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.81 - 1.69 (m, 2h), 1.29 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Стадія C: етил 2-ацетамідо-5-[3-(2-фторфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин 2-фторфенолу (0,1 мл, 1,1 ммоль, 1,5 екв.), продукту зі стадії B (200 мг, 0,73 ммоль, 1 екв.) і трифенілфосфіну (289 мг, 1,1 ммоль, 1,5 екв.) у тетрагідрофурані (10 мл) охолоджували на крижаній бані, потім краплинами додавали діізопропіл азобікарбоксилат (0,22 мл, 1,1 ммоль, 1,5 екв.). Реакційній суміші давали поступово нагрітися до температури навколишнього середовища, а потім перемішували протягом 18 год. Суміш розбавляли етилацетатом, промивали соляним розчином і органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в гептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (162 мг, 0,44 ммоль, 60 %).

РХ/МС ($C_{17}H_{19}FN_2O_4S$) 367 $[M+H]^+$; RT 1.22 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.41 (s, 1H), 7.29 - 7.07 (m, 3H), 7.00 - 6.89 (m, 1H), 4.23 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.08 (t, J=6.2 Гц, 2H), 3.27 (dd, J=8.2, 6.9 Гц, 2h), 2.12 (s, 3h), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.27 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Стадія D: етил 2-аміно-5-[3-(2-фторфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії C (217 мг, 0,59 ммоль, 1 екв.) і хлороводневої кислоти (4М в діоксані; 1.48 мл, 5.92 ммоль, 10 екв.) в етанолі (8 мл) нагрівали при 60 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої піни (181 мг, 0,56 ммоль, 94 %).

РХ/МС ($C_{15}H_{17}FN_2O_3S$) 325 $[M+H]^+$; RT 1.16 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.62 (br s, 2H), 7.26 - 7.07 (m, 3H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 4.20 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.07 (t, J=6.1 Гц, 2H), 3.15 (t, J=7.5 Гц, 2h), 2.08 - 1.99 (m, 2h), 1.25 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Синтез 3y: етил 2-аміно-5-[3-(4-бром-2-фторфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія А: етил 5-[3-(4-бром-2-фторфенокси)пропіл]-2-ацетамідо-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту Синтезу 3x, Стадія В (248 мг, 0,91 ммоль, 1 екв.), 4-бром-2-фторфенолу (0,15 мл, 1,37 ммоль, 1,5 екв.) і трифенілфосфіну (358 мг, 1,37 ммоль, 1,5 екв.) у тетрагідрофурані (10 мл) охолоджували на крижаній бані, потім краплинами додавали діізопропілазодикарбоксилат (0,27 мл, 1,37 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували на бані з льодом протягом 30 хв, потім перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою, потім соляним розчином. Органіку сушили (сульфат магнію) і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в гептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (229 мг, 0,51 ммоль, 56 %).

РХ/МС ($C_{17}H_{18}BrFN_2O_4S$) 445 $[M+H]^+$; RT 1.36 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.42 (s, 1H), 7.53 (dd, J=10.9, 2.4 Гц, 1H), 7.32 (ddd, J=8.8, 2.4, 1.5 Гц, 1h), 7.13 (t, J=9.0 Гц, 1h), 4.22 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.08 (t, J=6.1 Гц, 2H), 3.25 (DD, j=8.4, 6.7 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.27 (T, J=7.1 Гц, 3H).

Стадія В: етил 2-аміно-5-[3-(4-бром-2-фторфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії А (229 мг, 0,51 ммоль, 1 екв.) і хлороводневої кислоти (4М в діоксані; 1.29 мл, 5.14 ммоль, 10 екв.) в етанолі (8 мл) нагрівали при 60 °С протягом 18 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (199 мг, 0,49 ммоль, 96 %).

РХ/МС ($C_{15}H_{16}BrFN_2O_3S$) 405 $[M+H]^+$; RT 1.30 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.54 (dd, J=11.0, 2.4 Гц, 1H), 7.33 (ddd, J=8.8, 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.13 (t, J=9.0 Гц, 1h), 4.19 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.07 (t, J=6.1 Гц, 2H), 3.16 - 3.10 (m, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.24 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Синтез 3z: етил 2-[(2-метоксиетил)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Етилбромпіруват (2,5 мл, 17.9 ммоль, 1.07 екв.) в атмосфері азоту додавали до суспензії 2-метоксіетилтіосечовини (2,25 г, 16,8 ммоль, 1 екв.) в етанолі (40 мл) за 0 °С, і суміш перемішували протягом 1 год. за температури навколишнього середовища. Додавали тріетиламін (4,7 мл, 33,5 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали за 75 °С протягом 18 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та розподіляли між етилацетатом (300 мл) і водою (200 мл). Органічну фазу промивали водою (200 мл) і соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням 1:1 сумішшю етилацетат/гептан призводило до твердої речовини, яку розтирали з гептаном (20 мл), відфільтровували, промивали гептаном (2 × 15 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-коричневого твердої речовини (3,15 г, 13,7 ммоль, 82 %).

РХ/МС ($C_9H_{14}N_2O_3S$) 231 $[M+H]^+$; RT 0.88 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.40 (s, 1h), 5.78 (t, 1H), 4.34 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.60 - 3.54 (m, 2h), 3.48 (td, J=5.5, 4.4 Гц, 2h), 3.36 (s, 3h), 1.36 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Синтез 3za: етил 5-[4-(бензилокси)піперидин-1-іл]-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія А: етил 5-[4-(бензилокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин етил 5-бромтіазол-4-карбоксилата (500 мг, 2,12 ммоль, 1 екв.), гідрохлориду 4-бензилоксипіперидину (579 мг, 2,54 ммоль, 1,2 екв.) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (0,64 мл, 4,24 ммоль, 2 екв.) в ацетонітрилі (10 мл) нагрівали за 100 °С протягом 2 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім концентрували у вакуумі, розподіляли між дихлорметаном і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої олії (499 мг, 1,44 ммоль, 68 %).

РХ/МС ($C_{18}H_{22}N_2O_3S$) 347 $[M+H]^+$; RT 1.08 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.46 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.55 (s,

2H), 4.25 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.62 (tt, J=7.7, 3.6 Гц, 1H), 3.42 - 3.30 (m, 2h), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 2H), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Стадія B: етил 5-[4-(бензилокси)піперидин-1-іл]-2-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилат

N-бромсукцинімід (308 мг, 1,73 ммоль, 1,2 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (499 мг, 1,44 ммоль, 1 екв.) в ацетонітрилі (20 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (454 мг, 1,07 ммоль, 74 %).

РХ/МС ($C_{18}H_{21}BrN_2O_3S$) 427 $[M+H]^+$; RT 1.26 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.41 - 7.33 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.24 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.62 (tt, J=7.5, 3.5 Гц, 1h), 3.43 - 3.28 (m, 2h), 3.07 (ddd, J=11.8, 8.5, 3.4 Гц, 2h), 2.06 - 1.88 (m, 2h), 1.79 - 1.65 (m, 2h), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: етил 5-[4-(бензилокси)піперидин-1-іл]-2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Продукт зі Стадії B (454 мг, 1,07 ммоль, 1 екв.) і трет- бутил метилкарбамат (0,19 мл, 1,28 ммоль, 1,2 екв. в атмосфері азоту додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (48,9 мг, 0,05 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (61,8 мг, 0,11 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл). Додавали карбонат цезію (522 мг, 1,6 ммоль, 1,5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті, потім промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 50 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (339 мг, 0,71 ммоль, 67 %).

РХ/МС ($C_{24}H_{33}N_3O_5S$) 476 $[M+H]^+$; RT 1.37 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.41 - 7.33 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.23 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.59 (tt, J=8.0, 3.7 Гц, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.37 - 3.29 (m, 2h), 2.97 (DDD, J=11.6, 8.8, 3.1 Гц, 2h), 2.06 - 1.91 (m, 2h), 1.76 - 1.62 (m, 2h), 1.52 (s, 9H), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія D: етил 5-[4-(бензилокси)піперидин-1-іл]-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (0,53 мл, 7,11 ммоль, 10 екв.) за 0 °C додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії C (339 мг, 0,71 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (10 мл), і суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Речовину розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (213 мг, 0,57 ммоль, 80 %).

РХ/МС ($C_{19}H_{25}N_3O_3S$) 376 $[M+H]^+$; RT 1.07 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.38 - 7.33 (m, 3H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.54 (dt, J=8.2, 4.3 Гц, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2h), 2.83 - 2.72 (m, 5h), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.76 - 1.60 (m, 2H), 1.26 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Синтез 3zb: етил 5-{1-[(трет- бутокси) карбоніл]азетидин-3-іл}-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: ({1-[(трет-бутокси)карбоніл]азетидин-3-іл}метил) (йод)цинк

У висушену в сушильній шафі колбу Шленка завантажували цинк (3,3 г, 50,5 ммоль, 1,5 екв.), і посудину нагрівали за 160 °C протягом 20 хв у вакуумі, потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища та створювали атмосферу азоту. Додавали диметилацетамід (25 мл) з подальшим повільним додаванням суміші триметилхлорсилану (0,69 мл, 5,42 ммоль, 0,16 екв.) і 1,2-диброметану (0,49 мл, 5,69 ммоль, 0,17 екв.). Отриманій в результаті суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім повільно додавали розчин 1-boc-3 - (йодметил)азетидину (10 г, 33,65 ммоль, 1 екв.) у диметилацетаміді (7 мл), і суміш перемішували протягом ночі. Канюлювання через фільтр (бавовняна вата/целіт/бавовняна вата) в суху 25 мл посудину Шленка призводило до отримання цільового продукту у вигляді 0,62 М розчину (як було визначено титруванням за допомогою 0,5 М розчину йоду), який використовували без подальшого визначення характеристик.

Стадія B: трет-бутил 3-(3-етокси-2,3-діоксопропіл)азетидин-1-карбоксилат

Розчин йодиду міді (I) (3,54 г, 18,6 ммоль, 2 екв.) у тетрагідрофурані (20 мл) охолоджували до –20 °C, потім повільно додавали продукт зі Стадії A (0,62 M в диметилацетаміді; 30 мл, 18,6 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували за –20 °C протягом 10 хв і потім за 0 °C протягом 20 хв. Суміш охолоджували до –20 °C, потім повільно додавали етил хлоргліоксилат (1,04 мл, 9,3 ммоль, 1 екв.), і суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання насиченого водного розчину хлориду амонію, екстрагували етилацетатом (x2) і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 30 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді безбарвної олії (0,57 г, 2,1 ммоль, 23 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.33 (q, J=7.2 Гц, 2H), 4.13 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.57 (dd, J=8.9, 5.4 Гц, 2H), 3.20 (d, J=7.5 Гц, 2h), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.37 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: трет-бутил 3-[(1Z)-3-етокси-3-оксо-2-[(триметилсиліл)окси]проп-1-ен-1-іл]азетидин-1-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії B (570 мг, 2,1 ммоль, 1 екв.) і хлортриметилсилану (0,3 мл, 2,35 ммоль, 1,12 екв.) у тетрагідрофурані (10 мл) повільно додавали триетиламін (0,38 мл, 2,73 ммоль, 1,3 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3,5 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді безбарвної олії (643 мг, 1,87 ммоль, 89 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.23 (d, J=8.9 Гц, 1H), 4.22 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.14 (t, J=8.5 Гц, 2H), 3.74 (dd, J=8.4, 6.0 Гц, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.32 (t, J=7.1 Гц, 3h), 0.20 (s, 9H).

Стадія D: трет-бутил 3-(1-бром-3-етокси-2,3-діоксопропіл)азетидин-1-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії C (643 мг, 1,87 ммоль, 1 екв.) і N-бромсукциніміду (367 мг, 2,06 ммоль, 1,1 екв.) у тетрагідрофурані (15 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2,5 год., і потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 40 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (507 мг, 1,45 ммоль, 77 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.25 (d, J=9.3 Гц, 1h), 4.40 (q, 2H), 4.14 (t, 1H), 4.08 (t, J=8.8 Гц, 1h), 3.85 (dd, J=9.1, 5.5 Гц, 1H), 3.58 (dd, J=9.3, 5.2 Гц, 1h), 3.25 - 3.10 (m, 1h), 1.44 (s, 9H), 1.40 (T, J=7.2 Гц, 3h).

Стадія E: етил 5-(азетидин-3-іл)-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії D (452 мг, 1,29 ммоль, 1 екв.) і N-метилтіосечовини (140 мг, 1,55 ммоль, 1,2 екв.) в етанолі (8 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4,5 год., і потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища. Отриманий в результаті осад збирали за допомогою фільтрування, промивали етанолом (2 мл), і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (161 мг, 0,5 ммоль, 39 %). Фільтрат переносили в посудину для мікрохвильової обробки та додавали хлороводневу кислоту (4M в 1,4-діоксані, 0,2 мл, 0,8 ммоль), і суміш нагрівали за 60 °C протягом 40 хв під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш завантажували на кондиціонований метанолом картридж SCX-2 (10 г), потім промивали метанолом, і елюювали 3,5 н. метанольним аміаком. Розчинник видаляли у вакуумі, а сирий продукт очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 15 % 2,33 н. метанольного аміаку в дихлорметані з отриманням цільового продукту у вигляді безбарвної смоли (115 мг, 0,48 ммоль, 37 %). Дві партії продукту об'єднували та використовували на наступних стадіях.

PX/MC ($C_{10}H_{15}N_3O_2S$) 242 $[M+H]^+$; RT 0.34 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.84 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.83 (q, J=4.8 Гц, 1H), 4.76 (P, J=8.8 Гц, 1h), 4.32 - 4.17 (m, 4H), 3.95 (q, J=8.0 Гц, 2H), 2.82 (d, J=4.7 Гц, 3H), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія F: етил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-{1-[(трет-бутокси)карбоніл]азетидин-3-іл}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії E (298 мг, 1,23 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (10 мл) додавали ді-трет- бутил дикарбонат (809 мг, 3,7 ммоль, 3 екв.), 4-(диметиламіно)піридин (45,3 мг, 0,37

ммоль, 0,3 екв.) і триетиламін (0,51 мл, 3,7 ммоль, 3 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 40 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої піни (390 мг, 0,88 ммоль, 72 %).

РХ/МС ($C_{20}H_{31}N_3O_6S$) 442 $[M+H]^+$; RT 1.47 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 4.53 (tt, J=8.6, 5.8 Гц, 1Н), 4.38 - 4.30 (m, 2Н), 4.27 (q, 4Н), 3.85 - 3.76 (m, 2h), 3.45 (s, 3Н), 1.54 (s, 9Н), 1.40 (s, 9Н), 1.30 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія G: етил 5-{1-[(трет-бутокси)карбоніл]азетидин-3-іл}-2 - (метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії F (390 мг, 0,88 ммоль, 1 екв.) в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанолі (3 мл) нагрівали за 100 °С протягом 55 хв під мікрохвильовим опроміненням. Суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані з отриманням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (199 мг, 0,58 ммоль, 66 %).

РХ/МС ($C_{15}H_{23}N_3O_4S$) 342 $[M+H]^+$; RT 0.98 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.70 (q, J=4.7 Гц, 1Н), 4.49 (tt, J=8.6, 5.9 Гц, 1Н), 4.28 (t, J=8.6 Гц, 2h), 4.21 (q, J=7.1 Гц, 2Н), 3.73 - 3.65 (m, 2Н), 2.81 (d, J=4.7 Гц, 3h), 1.39 (s, 9Н), 1.26 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Синтез 3zc: метил 5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2,2-диметилпропіл)-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія А: 4-метокси-2,2-диметил-4-оксобутанова кислота

До розчину 2,2-диметилбурштинової кислоти (20 г, 137 ммоль, 1 екв.) у метанолі (200 мл), охолодженому до 0 °С, додавали сірчану кислоту (2 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім гасили за допомогою додавання порціями насиченого водного розчину бікарбонату натрію (200 мл), і промивали ізогептаном (х2). Водну фазу охолоджували до 0 °С, підкисляли 6 н. водним розчином хлороводневої кислоти, і екстрагували діетиловим ефіром (х2). Об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді прозорої олії (13,7 г, 85,4 ммоль, 62 %).

$^1$Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3.67 (s, 3h), 2.62 (s, 2h), 1.30 (s, 6h).

Стадія В: метил 4-гідрокси-3,3-диметилбутаноат

Розчин продукту зі Стадії А (13,7 г, 85,4 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (140 мл) охолоджували до –30 °С і краплинами додавали комплекс боран-диметилсульфід (13 г, 16,2 мл, 171 ммоль, 2 екв.). Суміш перемішували за –30 °С протягом 1,5 год., потім нагрівали до 0 °С і перемішували за цієї температури протягом 45 хв. Реакційну суміш гасили повільним додаванням метанолу (50 мл) і потім концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 220 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (8,14 г, 55,7 ммоль, 65 %).

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 4.65 (t, J=5.4 Гц, 1h), 3.57 (s, 3h), 3.15 (d, J=5.4 Гц, 2h), 2.19 (s, 2h), 0.89 (s, 6h).

Стадія С: метил 4 - [(трет-бутилдифенілсиліл)окси]-3,3-диметилбутаноат

До розчину продукту зі Стадії В (8,14 г, 55,7 ммоль, 1 екв.) у диметилформаміді (200 мл) додавали трет-бутил(хлор)дифенілсилан (17,4 мл, 66,8 ммоль, 1,2 екв.) та імідазол (7,36 мл, 111 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між гептаном (500 мл) і 2:1 сумішшю вода/насичений водний розчин хлориду амонію (500 мл), а водну фазу екстрагували гептаном (500 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат магнію) й очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 330 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 10 % етилацетату в ізогептані з отриманням цільового продукту у вигляді прозорої олії (14,4 г, 37,4 ммоль, 67 %).

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.65-7.58 (m, 4h), 7.53-7.40 (m, 6h), 3.56 (s, 3h), 3.41 (s, 2h), 2.33 (s, 2h), 1.01 (s, 9Н), 0.97 (s, 6h).

Стадія D: 4-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]-3,3-диметилбутан-1-ол

Розчин продукту зі Стадії С (14,4 г, 37,4 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (70 мл) охолоджували до –78 °С і додавали гідрид діізобутилалюмінію (1М в тетрагідрофурані; 112 мл,

112 ммоль, 3 екв.), і суміш перемішували за –78 °С протягом 2 год. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і суміш перемішували за –78 °С протягом 10 хв, і потім давали нагрітися до температури навколишнього середовища. Суміш фільтрували через набивання целіту, з елююванням етилацетатом, і органіку сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 220 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 15 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (12,5 г, 35 ммоль, 94 %).

РХ/МС ($C_{22}H_{32}O_2Si$) 357 $[M+H]^+$; RT 2.68 (РХМС-V-C)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.65-7.56 (m, 4H), 7.53-7.40 (m, 6H), 4.28 (t, J=5.0 Гц, 1h), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.48 (dd, J=8.1, 7.1 Гц, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.88 (s, 6H).

Стадія E: 4-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]-3,3- диметилбутил метансульфонат

До перемішаного розчину продукту зі Стадії D (12,5 г, 35 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (200 мл), охолодженому до 0 °С, додавали триетиламін (7,31 мл, 52,5 ммоль, 1,5 екв.) і метансульфонілхлорид (3,25 мл, 42 ммоль, 1,2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, сушили (ПТФЕ-фазорозділювач) і концентрували у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої олії (15,1 г, 34,8 ммоль, 99 %).

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.66-7.58 (m, 4H), 7.53-7.40 (m, 6H), 4.27 (t, J=7.4 Гц, 2h), 3.33 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.74 (t, J=7.4 Гц, 2h), 1.02 (s, 9H), 0.92 (s, 6h).

Стадія F: (4-бром-2,2-диметилбутокси)(трет-бутил)дифенілсилан

До розчину продукту зі Стадії E (15,1 г, 34,8 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (400 мл) порціями додавали бромід літію (9,07 г, 105 ммоль, 3 екв.), і суміш перемішували за 70 °С протягом 4 год. і потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім розподіляли між дихлорметаном і соляним розчином, а органічну фазу промивали 10 % водним розчином тіосульфату натрію, сушили (ПТФЕ-фазорозділювач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 220 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 2 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (12,8 г, 30,5 ммоль, 88 %).

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.65-7.55 (m, 4h), 7.53-7.40 (m, 6h), 3.52-3.42 (m, 2h), 3.34 (s, 2h), 1.96-1.86 (m, 2h), 1.03 (s, 9H), 0.88 (s, 6h).

Стадія G: етил 6-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]-5,5-диметил-2-оксогексаноат

У висушену в сушильній шафі колбу завантажували магній (496 мг, 20,4 ммоль, 1,2 екв.), а тверду речовину енергійно перемішували в атмосфері азоту протягом 20 хв. Розчин продукту зі Стадії F (7,13 г, 17 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (12 мл) барботували азотом (10 хв) й аліквоту цього розчину додавали до магнію (без перемішування). Суміш короткочасно нагрівали зі зворотним холодильником (тепловий фен) і додавали кристал йоду. Починали перемішування та розчин, що залишився, додавали до суспензії магнію з такою швидкістю, яка дозволяла підтримувати слабку дефлегмацію. Після завершення додавання суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год., потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища. Перемішаний розчин діетилоксалату (2,31 мл, 17 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (6 мл) барботували азотом (10 хв) і потім охолоджували до –78 °С. До розчину порціями додавали вищезгаданий розчин реактиву Гріньяра, і потім суміші давали поступово нагрітися до температури навколишнього середовища протягом 2 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином хлориду амонію, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 220 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 8 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (3,06 г, 6,95 ммоль, 41 %).

$^1$Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.67-7.61 (m, 4H), 7.45-7.34 (m, 6H), 4.31 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.80-2.71 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.36 (s, 3H),1.05 (s, 9H), 0.88 (s, 6H).

Стадія GH: етил 3-бром-6-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]-5,5-диметил-2-оксогексаноат

До перемішаної суміші броміду міді(II) (3,1 г, 13,9 ммоль, 2 екв.) в етилацетаті (80 мл) порціями додавали розчин продукту зі Стадії G (3,06 г, 6,94 ммоль, 1 екв.) в хлороформі (40 мл), і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім фільтрували через набивання целіту, елюювали дихлорметаном і упарювали. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж

RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 10 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (2,62 г, 5,04 ммоль, 72 %).

РХ/МС ($C_{26}H_{35}BrO_4Si$) 441 $[M-Ph]^+$; RT 1.36 (PXMC-V-B2)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.69 - 7.61 (m, 4H), 7.50 - 7.34 (m, 6h), 5.28 (dd, J=8.4, 4.5 Гц, 1H), 4.36 (qd, J=7.1, 1.4 Гц, 2H), 3.33 (D, J=1.5 Гц, 2h), 2.56 (dd, J=14.9, 8.5 Гц, 1h), 2.11 (dd, j=14.9, 4.5 Гц, 1h), 1.38 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.07 (s, 9H), 0.88 (d, j=3.7 Гц, 6h).

Стадія H: етил 5-{3-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]-2,2-диметилпропіл}-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії GH (2,62 г, 5,04 ммоль, 1 екв.) в етанолі (35 мл) додавали N-метилтіосечовину (455 мг, 5,04 ммоль, 1 екв.) і триетиламін (1,4 мл, 10,1 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали за 85 °С протягом 4 год., і потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і соляним розчином, і органічну фазу сушили (ПТФЕ фазорозділювач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (1,45 мг, 2,84 ммоль, 56 %).

РХ/МС ($C_{28}H_{38}N_2O_3SiS$) 511 $[M+H]^+$; RT 1.28 (PXMC-V-B2)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.66-7.58 (m, 4H), 7.52-7.40 (m, 6H), 4.15 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.37 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.77 (D, J=4.8 Гц, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.86 (s, 6H).

Стадія I: етил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-{3-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]-2,2-диметилпропіл}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії H (1 г, 1,96 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали 4-(диметиламіно)піридин (23,9 мг, 0,2 ммоль, 0,1 екв.), триетиламін (0,82 мл, 5,87 ммоль, 3 екв.) і ді-трет- бутил дикарбонат (0,84 мл, 3,92 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 15 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої олії (1,19 г, 1,95 ммоль, 100 %).

РХ/МС ($C_{33}H_{46}N_2O_5SiS$) 611 $[M+H]^+$; RT 1.48 (PXMC-V-B2)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.68-7.60 (m, 4H), 7.52-7.39 (m, 6H), 4.22 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.44 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.23 (t, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.87 (s, 6h).

Стадія J: 2 - {[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії I (600 мг, 0,98 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (12 мл) додавали TBAF (1М у тетрагідрофурані; 2,95 мл, 2,95 ммоль, 3 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 2 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (178 мг, 0,52 ммоль, 53 %).

РХ/МС ($C_{15}H_{24}N_2O_5S$) 345 $[M+H]^+$; RT 1.87 (PXMC-V-C)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.69 (br s, 1h), 4.72 (br s, 1h), 3.34 (s, 3h), 3.16 (s, 2h), 3.10 (s, 2h), 1.53 (s, 9H), 0.83 (s, 6h).

Стадія K: метил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії J (178 мг, 0,52 ммоль, 1 екв.) в 1:1 суміші дихлорметан/метанол (4 мл), охолодженому до 0 °С, додавали (триметилсиліл)діазометан (2М в гексанах; 0,31 мл, 0,62 ммоль, 1,2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і водою, і органічну фазу сушили (ПТФЕ-фазорозділювач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (119 мг, 0,33 ммоль, 64 %).

РХ/МС ($C_{16}H_{26}N_2O_5S$) 359 $[M+H]^+$; RT 2.10 (PXMC-V-C)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 4.74 (t, J=5.1 Гц, 1h), 3.78 (s, 3h), 3.43 (s, 3h), 3.16 (d, J=5.2 Гц, 2h), 3.10 (s, 2h), 1.53 (s, 9H), 0.82 (s, 6h).

Стадія L: метил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)-2,2-диметилпропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії K (119 мг, 0,33 ммоль, 1 екв.) у толуолі (2 мл) додавали 2-фтор-4-йодфенол (158 мг, 0,66 ммоль, 2 екв.), трифенілфосфін (174 мг, 0,66 ммоль, 2 екв.) і діізопропілазодикарбоксилат (131 мкл, 0,66 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали за 120 °C протягом 24 год. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і водою, і органічну фазу сушили (ПТФЕ-фазороздільовач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 20 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої смоли (136 мг, 0,24 ммоль, 71 %).

PX/MC ($C_{22}H_{28}FIN_2O_5S$) 579 $[M+H]^+$; RT 2.76 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.60 (dd, J=10.7, 2.1 Гц, 1h), 7.49-7.42 (m, 1H), 3.75 (s, 5h), 3.42 (s, 3h), 3.26 (s, 2h), 1.49 (s, 9H), 1.01 (s, 6h).

Стадія M: метил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2,2-диметилпропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії L (136 мг, 0,24 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (6 мл) додавали 3-диметиламіно-1-пропін (38,1 мкл, 0,35 ммоль, 1,5 екв.), йодид міді (I) (4,48 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.) та N,N-діізопропілетиламін (81,9 мкл, 0,47 ммоль, 2 екв.). Суміш барботували азотом (10 хв), потім додавали дихлорид біс(трифенілфосфін) паладію(II) (16,5 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.), і суміш нагрівали за 70 °C протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і соляним розчином, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-4 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (27 мг, 0,05 ммоль, 22 %).

PX/MC ($C_{27}H_{36}FN_3O_5S$) 534 $[M+H]^+$; RT 2.053 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.31 (dd, J=11.9, 2.0 Гц, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.13 (t, J=8.7 Гц, 1h), 3.78 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.24 (s, 6h), (s, 9H), 1.02 (s, 6h).

Стадія N: метил 5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2,2-диметилпропіл)-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі стадії M (27 мг, 0,05 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, потім охолоджували до 0 °C і нейтралізували за допомогою додавання 2 н. водного розчину гідроксиду натрію. Шари розділяли і сушили (ПТФЕ-фазороздільовач), і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-7 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (8 мг, 0,02 ммоль, 37 %).

PX/MC ($C_{22}H_{28}FN_3O_3S$) 434 $[M+H]^+$; RT 1.62 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.32 (dd, J=11.8, 2.0 Гц, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.13 (t, J=8.7 Гц, 1h), 3.76 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.42 (s, 2h), 3.16 (s, 2h), 2.76 (d, j=4.8 Гц, 3h), 2.23 (s, 6h), 1.00 (s, 6h).

Синтез 3zd: Метил 5-{[1-({4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфеноксиметил)циклопропіл]метил}-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: 2-(1-{[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]метил}циклопропіл)ацетонітрил

До розчину 2-[1 - (гідроксиметил)циклопропіл]ацетонітрилу (8 г, 72 ммоль, 1 екв.) у диметилформаміді (200 мл) додавали трет-бутил(хлор)дифенілсилан (22,5 мл, 86,4 ммоль, 1,2 екв.) та імідазол (9,51 мл, 144 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між ізогептаном (600 мл) і 2:1 сумішшю вода/насичений водний розчин хлориду амонію (600 мл), і водну фазу екстрагували ізогептаном (600 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 330 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 6 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (23 г, 65,7 ммоль, 91 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.67-7.57 (m, 4h), 7.53-7.36 (m, 6h), 3.54 (s, 2h), 2.71 (s, 2h), 1.02 (s, 9H), 0.57-0.50 (m, 2h), 0.50 - 0.43 (m, 2h).

Стадія B: 2-(1-{[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]метил}циклопропіл)ацетальдегід

До розчину продукту зі Стадії A (23 г, 65,7 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (300 мл), охолодженому до 0 °C, порціями додавали гідрид діізобутилалюмінію (1M у гексанах; 72,3 мл,

72,3 ммоль, 1,1 екв.), і суміш перемішували за 0 °С протягом 1,5 год. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання води, потім додавали 2 н. водний розчин хлороводневої кислоти (100 мл) з подальшим додаванням насиченого водного розчину тартрату калію-натрію (500 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 400 мл), а об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 330 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 10 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (19,6 г, 55,5 ммоль, 85 %).

РХ/МС ($C_{22}H_{28}O_2Si$) 353 $[M+H]^+$; RT 1.19 (РХМС-V-B2)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 9.77 (t, J=2.5 Гц, 1Н), 7.61-7.56 (m, 4Н), 7.50-7.38 (m, 6Н), 3.33 (s, 2Н), 2.41 (d, J=2.5 Гц, 2Н), 0.97 (s, 9Н), 0.57-0.50 (m, 2Н), 0.47-0.40 (m, 2h).

Стадія С: 2-(1-{[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]метил}циклопропіл)етан-1-ол

До розчину продукту зі Стадії В (19,6 г, 55,5 ммоль, 1 екв.) у метанолі (200 мл), охолодженому до 0 °С, порціями додавали борогідрид натрію (2,31 г, 61,1 ммоль, 1,1 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді прозорої олії (18,8 г, 53 ммоль, 96 %).

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.66-7.57 (m, 4Н), 7.52-7.37 (m, 6Н), 4.32 (t, J=5.1 Гц, 1Н), 3.57-3.47 (m, 2Н), 3.46 (s, 2Н), 1.59 (t, J=7.3 Гц, 2h), 1.00 (s, 9Н), 0.35 - 0.26 (m, 4h).

Стадія D: 2-(1-{[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]метил}циклопропіл)етил метансульфонат

До розчину продукту зі Стадії С (18,8 г, 53 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (300 мл), охолодженому до 0 °С, додавали триетиламін (22,1 мл, 159 ммоль, 3 екв.) і метансульфонілхлорид (4,92 мл, 63,6 ммоль, 1,2 екв.), а суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу відокремлювали та сушили (ПТФЕ-фазорозділювач), і концентрували у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді коричневої олії (23,3 г, 53 ммоль, 100 %).

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.67-7.56 (m, 4Н), 7.53-7.37 (m, 6Н), 4.31 (t, J=7.1 Гц, 2h), 3.48 (s, 2Н), 3.13 (s, 3Н), 1.84 (t, J=7.1 Гц, 2h), 1.01 (s, 9Н), 0.49-0.38 (m, 2h), 0.36-0.29 (m, 2h).

Стадія Е: {[1 - (2-брометил) циклопропіл]метокси} (трет-бутил)дифенілсилан

До розчину продукту зі Стадії D (23,3 г, 53,9 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (600 мл) додавали бромід літію (14 г, 162 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 70 °С протягом 5 год., потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища та розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розподіляли між дихлорметаном і соляним розчином, і органічну фазу промивали 10 % водним розчином тіосульфату натрію, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 330 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 2 % діетилового ефіру в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (17,4 г, 41,6 ммоль, 77 %).

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.65-7.58 (m, 4Н), 7.53-7.39 (m, 6Н), 3.54 (dd, J=8.6, 7.4 Гц, 2Н), 3.47 (s, 2Н), 1.98 (dd, J=8.6, 7.3 Гц, 2Н), 1.02 (s, 9Н), 0.46-0.38 (m, 2h), 0.35-0.28 (m, 2h).

Стадія F: етил 4-(1-{[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]метил}циклопропіл)-2-оксобутаноат

У висушену в сушильній шафі колбу завантажували магній (1,21 г, 49,9 ммоль, 1,2 екв.), а тверду речовину енергійно перемішували в атмосфері азоту протягом 20 хв. Розчин продукту зі Стадії Е (17,4 г, 41,6 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (30 мл) барботували азотом (10 хв), потім аліквоту цього розчину додавали до магнію (без перемішування), суміш короткочасно нагрівали зі зворотним холодильником і додавали кристал йоду. Починали перемішування та розчин, що залишився, додавали до магнію з такою швидкістю, яка дозволяла підтримувати слабку дефлегмацію. Після завершення додавання суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год., потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища. Розчин діетилоксалату (5,64 мл, 41,6 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (15 мл) барботували азотом (10 хв) і потім охолоджували до –78 °С. Повільно додавали вищезгаданий розчин реактиву Гріньяра, і потім суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища протягом 2 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином хлориду амонію, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 330 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 8 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (10 г, 22,8 ммоль, 55 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.65-7.57 (m, 4H), 7.53 - 7.36 (m, 6H), 4.19 (q, J=24.7, 7.1 Гц, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.33-1.17 (m, 5h), 1.05 - 0.96 (s, 11h).

Стадія G: етил 3-бром-4-(1-{[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]метил}циклопропіл)-2-оксобутаноат

Розчин продукту зі Стадії F (10 г, 22,8 ммоль, 1 екв.) у хлороформі (125 мл) додавали до броміду міді(II) (10,2 г, 45,6 ммоль, 2 екв.) в етилацетаті (250 мл), і суміш нагрівали за 85 °C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, елюювали дихлорметаном і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 220 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 8 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої олії (2,09 г, 4,04 ммоль, 18 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.68 - 7.59 (m, 4H), 7.53-7.40 (m, 6H), 5.52 (dd, J=8.9, 5.2 Гц, 1H), 4.28 (q, 2H), 3.68 (d, 1H), 3.37 (s, 1h), 2.44 (dd, J=15.2, 5.2 Гц, 1h), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.26 (t, 3h), 1.03 (s, 9H), 0.62 - 0.53 (m, 1h), 0.48 - 0.39 (m, 1h), 0.39 - 0.32 (m, 1h), 0.32-0.23 (m, 1h).

Стадія H: етил 5-[(1-{[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]метил}циклопропіл)метил]-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії G (2,09 г, 4,04 ммоль, 1 екв.) в етанолі (30 мл) додавали N-метилтіосечовину (364 мг, 4,04 ммоль, 1 екв.) і триетиламін (1,12 мл, 8,08 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали за 85 °C протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і соляним розчином, і органічну фазу сушили (ПТФЕ фазорозділювач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді помаранчевої твердої речовини (1,8 мг, 3,53 ммоль, 88 %).

РХ/МС ($C_{28}H_{36}N_2O_3SiS$) 509 $[M+H]^+$; RT 2.69 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.59-7.51 (m, 4H), 7.46 - 7.36 (m, 6H), 4.16 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.79 (D, J=4.8 Гц, 3H), 1.20 (t, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.55-0.48 (m, 2h), 0.48 - 0.41 (m, 2h).

Стадія I: етил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-[(1-{[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]метил}циклопропіл)метил]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії H (1,8 г, 3,54 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (40 мл) додавали 4-(диметиламіно)піридин (43,2 мг, 0,35 ммоль, 0,1 екв.), триетиламін (1,48 мл, 10,6 ммоль, 3 екв.) і ди-трет-бутил дикарбонат (1,51 мл, 7,08 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 15 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої олії (2,03 г, 3,33 ммоль, 94 %).

РХ/МС ($C_{33}H_{44}N_2O_5SiS$) 609 $[M+H]^+$; RT 1.98 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.56-7.48 (m, 4H), 7.46-7.34 (m, 6H), 4.23 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.48 - 3.42 (m, 5H), 3.32 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.24 (t, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.62-0.55 (m, 1h), 0.55-0.46 (m, 1h).

Стадія J: 2 - {[(трет-бутокси) карбоніл](метил)аміно}-5-{[1-(гідроксиметил)циклопропіл]метил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії I (2,03 г, 3,33 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (35 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1М у тетрагідрофурані; 10 мл, 10 ммоль, 3 екв.), і суміш перемішували за 70 °C протягом 2,5 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (460 мг, 1,34 ммоль, 40 %).

РХ/МС ($C_{15}H_{22}N_2O_5S$) 343 $[M+H]^+$; RT 1.77 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 4.54 (br s, 1h), 3.44 (s, 3h), 3.22 (s, 2h), 3.19 (s, 2h), 1.53 (s, 9H), 0.50 - 0.42 (m, 4h).

Стадія K: метил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-{[1-(гідроксиметил)циклопропіл]метил}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії J (460 мг, 1,34 ммоль, 1 екв.) в 1:1 суміші дихлорметан/метанол (12 мл), охолодженої до 0 °C додавали (триметилсиліл)діазометан (2М в гексанах; 0,87 мл 1,75 ммоль, 1,3 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього

середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і водою, і органічну фазу сушили (ПТФЕ-фазорозділювач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (418 мг, 1,17 ммоль, 87 %).

РХ/МС ($C_{16}H_{24}N_2O_5S$) 357 $[M+H]^+$; RT 1.98 (РХМС-V-C)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 4.54 (t, J=5.5 Гц, 1h), 3.78 (s, 3h), 3.44 (s, 3h), 3.22 (d, 2h), 3.20 (s, 2h), 1.53 (s, 9H), 0.51 - 0.44 (m, 4h).

Стадія L: метил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-({1-[(2-фтор-4-йодфенокси)метил]циклопропіл}метил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії K (418 мг, 1,17 ммоль, 1 екв.) у толуолі (10 мл) додавали 2-фтор-4-йодфенол (558 мг, 2,35 ммоль, 2 екв.), трифенілфосфін (615 мг, 2,35 ммоль, 2 екв.) і діізопропілазодикарбоксилат (0,46 мл, 2,35 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали за 120 °С протягом ночі, потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і водою, і органічну фазу відділяли та сушили (ПТФЕ-фазорозділювач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 20 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої олії (649 мг, 1,13 ммоль, 96 %).

РХ/МС ($C_{22}H_{26}FIN_2O_5S$) 577 $[M+H]^+$; RT 2.65 (РХМС-V-C)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.56 (dd, J=10.8, 2.1 Гц, 1H), 7.39 (dt, J=8.6, 1.7 Гц, 1h), 6.84 (t, J=8.8 Гц, 1h), 3.75 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.34 (s, 2h), 3.31 (s, 2h), 1.52 (s, 9H), 0.77-0.64 (m, 4h).

Стадія M: метил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-{[1-({4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}метил)циклопропіл]метил}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії L (649 мг, 1,13 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (12 мл) додавали 3-диметиламіно-1-пропін (182 мкл, 1,69 ммоль, 1,5 екв.), йодид міді (I) (21,4 мг, 0,11 ммоль, 0,1 екв.) та N,N-діізопропілетиламін (392 мкл, 2,25 ммоль, 2 екв.). Суміш барботували азотом (10 хв), потім додавали дихлорид біс(трифенілфосфін) паладію(II) (79 мг, 0,11 ммоль, 0,1 екв.), і суміш нагрівали за 80 °С протягом 24 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і соляним розчином, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-7 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (173 мг, 0,33 ммоль, 29 %).

РХ/МС ($C_{27}H_{34}FN_3O_5S$) 532 $[M+H]^+$; RT 2.004 (РХМС-V-C)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.27 (dd, J=11.9, 2.0 Гц, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 6.99 (t, J=8.7 Гц, 1h), 3.79 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.42 (s, 5H), 3.32 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.52 (s, 9H), 0.77-0.65 (m, 4h).

Стадія N: метил 5-{[1-({4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}метил)циклопропіл]метил}-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії M (173 мг, 0,33 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (10 мл) додавали трифтороцтову кислоту (2 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, потім охолоджували до 0 °С і нейтралізували за допомогою додавання 2 н. водного розчину гідроксиду натрію. Органічну фазу відділяли та сушили (ПТФЕ-фазорозділювач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-7 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (84 мг, 0,19 ммоль, 60 %).

РХ/МС ($C_{22}H_{26}FN_3O_3S$) 432 $[M+H]^+$; RT 1.55 (РХМС-V-C)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.51 (q, J=4.7 Гц, 1H), 7.28 (dd, J=11.9, 2.0 Гц, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.7 Гц, 1h), 3.78 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.42 (s, 2h), 3.20 (s, 2h), 2.78 (d, j=4.7 Гц, 3h), 2.23 (s, 6h), 0.69 - 0.60 (m, 4h).

Синтез 3ze: Етил 2-{[4-(трет-бутокси)-4-оксобутил]аміно}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: етил 2-{[4-(трет-бутокси)-4-оксобутил] [(трет-бутокси)карбоніл]аміно}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину етил 2-[(трет- бутоксикарбоніл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилату (5,2 г, 19,1 ммоль, 1 екв.) і трет-бутил 4-гідроксибутаноату (4,59 г, 28,6 ммоль, 1,5 екв.) у тетрагідрофурані (150 мл) додавали трифенілфосфін (7,51 г, 28,6 ммоль, 1,5 екв.) з подальшим додаванням краплинами діізопропілазодикарбоксилату (5,64 мл, 28,6 ммоль, 1,5 екв.), і суміш перемішували

за температури навколишнього середовища протягом 1 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, водну фазу екстрагували етилацетатом (3 × 60 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином (100 мл), сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 120 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 20 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді безбарвної олії (7,7 г, 18,6 ммоль, 97 %).

РХ/МС ($C_{19}H_{30}N_2O_6S$) 415 $[M+H]^+$; RT 1.49 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.07 (s, 1H), 4.27 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 2.26 (t, J=7.2 Гц, 2H), 1.90 (P, J=7.1 Гц, 2h), 1.54 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Стадія B: етил 2-{[4-(трет-бутокси)-4-оксобутил]аміно}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії A (7,7 г, 18,6 ммоль, 1 екв.) в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанолі (40 мл) нагрівали в закупореній колбі за 80 °С протягом 7 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 35 % етилацетату в ізогептані з отриманням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (3,61 мг, 11,5 ммоль, 62 %).

РХ/МС ($C_{14}H_{22}N_2O_4S$) 315 $[M+H]^+$; RT 1.20 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.82 (t, J=5.4 Гц, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.21 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.22 (td, J=7.0, 5.4 Гц, 2H), 2.29 (t, J=7.4 Гц, 2h), 1.76 (P, J=7.2 Гц, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Синтез 3zf: етил 5-[(2S)-3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метилпропіл]-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: [(2R)-3-бром-2-метилпропокси](трет-бутил) дифенілсилан

До розчину (R)-(-)-3-бром-2-метил-1-пропанолу (5 г, 32,68 ммоль, 1 екв.) у диметилформаміді (120 мл) додавали імідазол (4,32 мл, 65,4 ммоль, 2 екв.) і трет-бутил(хлор)дифениілсилан (11,1 мл, 42,5 ммоль, 1,3 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між ізогептаном (300 мл) і 2:1 сумішшю вода/насичений водний розчин хлориду амонію (200 мл), водну фазу екстрагували ізогептаном (200 мл) і об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 220 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 2 % діетилового ефіру в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (12,1 г, 30,9 ммоль, 95 %).

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.67-7.59 (m, 4h), 7.53-7.40 (m, 6h), 3.63 (d, 2h), 3.61 - 3.54 (m, 2h), 2.10 - 1.98 (m, 1h), 1.01 (s, 9H), 0.96 (d, 3h).

Стадія B: (3S)-4-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]-3-метилбутаннітрил

До розчину продукту зі Стадії A (12,1 г, 30,9 ммоль, 1 екв.) у диметилсульфоксиді (120 мл) додавали ціанід натрію (4,54 г, 92,7 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 120 °С протягом 5 год. Реакційну суміш розподіляли між діетиловим ефіром і водою, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 220 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 3 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (7,17 г, 21,2 ммоль, 69 %).

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.67 - 7.57 (m, 4h), 7.55-7.40 (m, 6h), 3.62-3.46 (m, 2h), 2.68-2.53 (m, 2h), 2.12 - 1.96 (m, 1h), 1.02 (m, 9H), 0.98 (d, 3h).

Стадія C: (3S)-4 - [(трет-бутилдифенілсиліл)окси]-3-метилбутаналь

До розчину продукту зі Стадії B (7,17 г, 21,2 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (100 мл), охолодженому до 0 °С додавали гідрид діізобутилалюмінію (23,4 мл, 23,4 ммоль, 1,1 екв.), і суміш перемішували протягом ночі. Додавали воду з подальшим додаванням 2 н. водного розчину хлороводневої кислоти (36 мл) і насиченого водного розчину тартрату калій-натрію (180 мл). Суміш розбавляли додатковою кількістю води та дихлорметану, а органічну фазу послідовно промивали водою та соляним розчином, сушили (ПТФЕ-фазорозділювач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 220 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 6 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (6,21 г, 18,2 ммоль, 86 %).

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 9.70 (t, J=1.9 Гц, 1h), 7.66-7.57 (m, 4H), 7.53-7.40 (m, 6H), 3.56-3.42 (m, 2H), 2.57-2.44 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.90 (d, j=6.0 Гц, 3h).

Стадія D: (3S)-4-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]-3-метилбутан-1-ол

До розчину продукту зі Стадії C (6,21 г, 18,24 ммоль, 1 екв.) у метанолі (80 мл), охолодженому на водяній бані з льодом, додавали борогідрид натрію (759 мг, 20,1 ммоль, 1,1 екв.), і суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді прозорої олії (6,36 г, 18,6 ммоль, > 100 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.66-7.56 (m, 4H), 7.52-7.39 (m, 6H), 4.35 (t, J=5.1 Гц, 1h), 3.56-3.34 (m, 4H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 1h), 1.01 (s, 9H), 0.91 (d, j=6.7 Гц, 3h).

Стадія E: (3S)-4-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]-3-метилбутил метансульфонат

До охолодженого розчину продукту зі Стадії D (6,36 г, 18,6 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (100 мл) додавали триетиламін (7,75 мл, 55,7 ммоль, 3 екв.) і метансульфонілхлорид (1,72 мл, 22,3 ммоль, 1,2 екв.), а суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу відокремлювали та сушили (ПТФЕ-фазорозділювач), і концентрували у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді коричневої олії (8,28 г, 19,7 ммоль, > 100 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.66-7.58 (m, 4H), 7.53-7.40 (m, 6H), 4.25 (t, J=6.6 Гц, 2h), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.95-1.76 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.93 (d, j=6.7 Гц, 3H).

Стадія F: [(2S)-4-бром-2-метилбутокси](трет-бутил) дифенілсилан

До розчину продукту зі Стадії E (8,28 г, 19,7 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (180 мл) додавали бромід літію (5,13 г, 59,1 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 70 °C протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розподіляли між дихлорметаном і соляним розчином, а органічну фазу відокремлювали та сушили (ПТФЕ-фазорозділювач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 120 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 2 % діетилового ефіру в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (6,3 г, 15,5 ммоль, 79 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.66-7.58 (m, 4H), 7.53-7.40 (m, 6H), 3.64-3.47 (m, 4H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.90 (d, j=6.8 Гц, 3h).

Стадія G: етил (5s)-6-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]-5-метил-2-оксогексаноат

У висушену в сушильній шафі колбу в атмосфері азоту завантажували магній (453 мг, 18,7 ммоль, 1,2 екв.) і тверду речовину енергійно перемішували протягом 20 хв, і потім перемішування зупиняли. Готували розчин продукту зі Стадії F (6,3 г, 15,5 ммоль, 1 екв.) в тетрагідрофурані (12 мл), аліквоту додавали до магнію з подальшим додаванням йоду (39,4 мг, 0,16 ммоль, 0,01 екв.), і суміш короткочасно нагрівали зі зворотним холодильником. Розчин, що залишився, додавали з такою швидкістю, яка дозволяла підтримувати слабку дефлегмацію, і після закінчення додавання суміш нагрівали протягом 2 год. зі зворотним холодильником, а потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища. До перемішаного розчину діетилоксалату (2,11 мл, 15,5 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (6 мл), охолодженому до –78 °C, через канюлю додавали розчин реактиву Гріньяра, і суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 5 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином хлориду амонію, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 8 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (4,13 г, 9,68 ммоль, 62 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.65-7.57 (m, 4H), 7.53 - 7.38 (m, 6H), 4.32-4.18 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.32-1.14 (m, 6h), 1.01 (s, 9H), 0.88 (d, 3h).

Стадія H: етил (5S)-3-бром-6-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]-5-метил-2-оксогексаноат

До суміші броміду міді (II) (4,14 г, 18,5 ммоль, 2 екв.) в етилацетаті (120 мл) додавали розчин продукту зі стадії G (3,95 г, 9,26 ммоль, 1 екв.) в хлороформі (60 мл), і суміш нагрівали за 85 °C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт з елююванням дихлорметаном, потім концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 8 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої олії (1,92 г, 3,8 ммоль, 41 %), яку безпосередньо використовували на наступній стадії без визначення характеристик.

Стадія I: етил 5-[(2S)-3-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]-2-метилпропіл]-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії H (1,67 г, 3,3 ммоль, 1 екв.) в етанолі (30 мл) додавали N-метилтіосечовину (298 мг, 3,3 ммоль, 1 екв.) з подальшим додаванням триетиламіну (0,92 мл, 6,61 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали за 80 °C протягом 4 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, а розчинник видаляли за допомогою ротаційного упарювання. Сиру речовину розподіляли між дихлорметаном і водою, водну фазу екстрагували дихлорметаном, а об'єднану органіку промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (914 мг, 1,84 ммоль, 56 %).

РХ/МС ($C_{27}H_{36}N_2O_3SiS$) 497 $[M+H]^+$; RT 1.46 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.64 - 7.56 (m, 4H), 7.55 - 7.36 (m, 6H), 4.16 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.60 - 3.47 (m, 2h), 3.08 (dd, J=14.4, 6.6 Гц, 1H), 2.92 (dd, J=14.4, 7.7 Гц, 1h), 2.78 (D, J=4.8 Гц, 3h), 1.96 - 1.84 (m, 1h), 1.21 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.01 (s, 9H), 0.92 (d, j=6.7 Гц, 3h).

Стадія J: етил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-[(2S)-3-[(трет-бутилдифенілсиліл)окси]-2-метилпропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії I (914 мг, 1,84 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали ді-трет- бутил дикарбонат (803 мг, 3.68 ммоль, 2 екв.) з подальшим додаванням триетиламіну (0,77 мл, 5,52 ммоль, 3 екв.) і 4-(диметиламіно)піридину (22,5 мг, 0,18 ммоль, 0,1 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 2 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 20 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (961 мг, 1,61 ммоль, 88 %).

РХ/МС ($C_{32}H_{44}N_2O_5SiS$) 597 $[M+H]^+$; RT 1.67 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.64 - 7.56 (m, 4H), 7.51 - 7.37 (m, 6H), 4.23 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.60 - 3.47 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.19 (dd, J=14.4, 6.8 Гц, 1h), 3.00 (dd, J=14.3, 7.5 Гц, 1h), 2.06 - 1.94 (m, 1h), 1.54 (s, 9H), 1.24 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.00 (s, 9H), 0.94 (D, J=6.7 Гц, 3h).

Стадія K: етил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-[(2S)-3-гідрокси-2-метилпропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії J (961 мг, 1?61 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1M у тетрагідрофурані, 4,83 мл, 4,83 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 80 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої смоли (204 мг, 0,57 ммоль, 35 %).

РХ/МС ($C_{16}H_{26}N_2O_5S$) 359 $[M+H]^+$; RT 1.07 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 4.59 (t, J=5.2 Гц, 1H), 4.26 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.37 - 3.22 (m, 2h), 3.12 (dd, J=14.3, 6.0 Гц, 1H), 2.91 (dd, J=14.3, 8.2 Гц, 1h), 1.89 - 1.75 (m, 1h), 1.53 (s, 9H), 1.29 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.85 (d, j=6.7 Гц, 3h).

Стадія L: етил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-[(2S)-3-(2-фтор-4-йодфенокси)-2-метилпропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії K (159 мг, 0,44 ммоль, 1 екв.) у толуолі (6 мл) додавали 2-фтор-4-йодфенол (211 мг, 0,89 ммоль, 2 екв.) з подальшим додаванням трифенілфосфіну (233 мг, 0,89 ммоль, 2 екв.) та діізопропілазодикарбоксилату (0,17 мл, 0,89 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали за 120 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, а розчинник видаляли за допомогою ротаційного упарювання. Отриману в результаті олію розподіляли між дихлорметаном і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 20 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді безкольорової смоли (203 мг, 0,35 ммоль, 79 %).

РХ/МС ($C_{22}H_{28}FIN_2O_5S$) 579 $[M+H]^+$; RT 1.46 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.59 (dd, J=10.8, 2.1 Гц, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 6.97 (t, J=8.8 Гц, 1h), 4.24 (q, 2h), 3.99 - 3.87 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.24 (dd, J=14.2, 6.5 Гц, 1h), 3.08 (DD, j=14.3, 7.9 Гц, 1h), 2.33 - 2.20 (m, 1h), 1.51 (s, 9H), 1.27 (T, J=7.1 Гц, 3h), 1.01 (d, j=6.7 Гц, 3h).

Стадія M: етил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-[(2S)-3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метилпропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії L (226 мг, 0,39 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали 3-диметиламіно-1-пропін (0,08 мл, 0,78 ммоль, 2 екв.), N,N-діізопропілетиламін (0,19 мл, 1,17 ммоль, 3 екв.) і йодид міді (I) (7,44 мг, 0,04 ммоль, 0,1 екв.) з подальшим додаванням тетракіс(трифенілфосфін) паладію(0) (45,2 мг, 0,04 ммоль, 0,1 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (68 мг, 0,13 ммоль, 33 %).

РХ/МС ($C_{27}H_{36}FN_3O_5S$) 534 $[M+H]^+$; RT 1.07 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.30 (dd, J=11.9, 2.0 Гц, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (t, J=8.7 Гц, 1h), 4.24 (q, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.25 (dd, J=14.2, 6.5 Гц, 1h), 3.09 (DD, J=14.3, 8.0 Гц, 1h), 2.31 - 2.24 (m, 1h), 2.23 (s, 6h), 1.51 (s, 9H), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.02 (D, J=6.7 Гц, 3h).

Стадія N: етил 5-[(2S)-3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метилпропіл]-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії M (68 мг, 0,13 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,3 мл, 4,03 ммоль, 31,6 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, охолоджували на бані з льодом і гасили за допомогою додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-7 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (40 мг, 0,09 ммоль, 72 %).

РХ/МС ($C_{22}H_{28}FN_3O_3S$) 434 $[M+H]^+$; RT 0.82 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.52 (q, J=4.8 Гц, 1H), 7.30 (dd, J=11.9, 2.0 Гц, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (t, J=8.7 Гц, 1h), 4.19 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.00 - 3.88 (m, 2h), 3.42 (s, 2h), 3.13 (dd, j=14.5, 6.6 Гц, 1h), 3.02 (dd, J=14.4, 7.8 Гц, 1h), 2.78 (d, j=4.7 Гц, 3h), 2.23 (s, 6h), 2.21 - 2.12 (m, 1h), 1.25 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.01 (d, j=6.8 Гц, 3h).

Синтез 3zg: етил 5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-(оксан-2-ілокси)пропіл)-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: етил 2-{[(трет-бутокси) карбоніл](метил)аміно}-5-(проп-2-ен-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Хлорид ізопропілмагнію (2M в тетрагідрофурані; 6 мл, 12 ммоль, 1,2 екв.) за –78 °C додавали краплинами до розчину етил 5-бром-2-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилату (3,65 г, 9,99 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (30 мл), і суміш перемішували протягом 30 хв. Краплинами додавали розчин хлориду цинку (1,9 M в 2-метилтетрагідрофурані; 8 мл, 15,2 ммоль, 1,52 екв.), і суміш перемішували протягом 60 хв за –78 °C і потім протягом 3 год. за температури навколишнього середовища. Розчин охолоджували у воді з льодом і повільно додавали комплекс ціанід міді (I)–ди(хлорид літію) (1M в тетрагідрофурані; 2 мл, 2 ммоль, 0,2 екв.) і алілбромід (2 мл, 23,11 ммоль, 2,31 екв.). Суміш перемішували протягом 60 хв за 0 °C і потім за температури навколишнього середовища протягом 18 год. Додавали дихлорметан (125 мл), і суміш послідовно промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (75 мл), водою (2 × 75 мл) і соляним розчином (75 мл), сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням з градієнтом 0 - 10 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді безбарвної смоли (1,64 г, 5,02 ммоль, 50 %).

РХ/МС ($C_{15}H_{22}N_2O_4S$) 327 $[M+H]^+$; RT 1.43 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 6.04 - 5.90 (m, 1H), 5.20 - 5.06 (m, 2H), 4.37 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.86 (dt, J=6.6, 1.4 Гц, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.39 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Стадія B: етил 5-(3-бром-2-гідроксипропіл)-2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (1,29 г, 3,95 ммоль, 1 екв.) в ацетоні (16 мл), охолодженому у воді з льодом, додавали N-бромсукцинімід (774 мг, 4,35 ммоль, 1,1 екв.), ацетат амонію (30,5 мг, 0,4 ммоль, 0,1 екв.) і воду (4 мл), і отриманий в результаті розчин перемішували протягом 45 хв за температури навколишнього середовища. Додавали етилацетат (150 мл), і суміш

послідовно промивали водою (2 × 75 мл) і соляним розчином (75 мл), сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням з градієнтом 0 - 25 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді безбарвної смоли (960 мг, 2,27 ммоль, 57 %).

РХ/МС ($C_{15}H_{23}BrN_2O_5S$) 425 $[M+H]^+$; RT 1.29 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 5.59 (d, J=5.4 Гц, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.08 (dd, J=14.7, 8.3 Гц, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.30 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: етил 5-[3-бром-2-(оксан-2-sлокси)пропsл]-2-{[(трет-бутокси)карбонsл](метил)амsно}-1,3-тsазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії B (1,15 г, 2,72 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (30 мл), охолодженому до 0 °C, додавали 3,4-дигідро-2H-піран (1 мл, 11 ммоль, 4 екв.) з подальшим додаванням п-толуолсульфонату піридинію (75 мг, 0,3 ммоль, 0,11 екв.), і суміш перемішували протягом 30 хв за 0 °C і потім протягом 5 год. за температури навколишнього середовища. Додавали дихлорметан (30 мл), і суміш послідовно промивали водою (2 × 25 мл) і соляним розчином (25 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої смоли (1,52 г, 2,7 ммоль, 99 %), яку безпосередньо використовували на наступній стадії без подальшого визначення характеристик.

Стадія D: етил 5-[3-(4-бром-2-фторфенокси)-2-(оксан-2-ілокси)пропіл]-2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До суспензії трет- бутилату калію (400 мг, 3,56 ммоль, 1,32 екв.) у диметилсульфоксиді (5 мл) додавали 4-бром-2-фторфенол (0,4 мл, 3,65 ммоль, 1,35 екв.), і суміш перемішували. Додавали розчин продукту зі Стадії C (1,52 г, 2,7 ммоль, 1 екв.) в диметилсульфоксиді (10 мл), і суміш перемішували протягом 60 хв за температури навколишнього середовища і потім за 60 °C протягом 3 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища і розподіляли між етилацетатом (150 мл) і водою (75 мл), і органічну фазу послідовно промивали водою (2 × 75 мл) і соляним розчином (75 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням з градієнтом 0 - 25 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді блідо-жовтої смоли (1,05 мг, 1,7 ммоль, 63 %).

РХ/МС ($C_{26}H_{34}BrFN_2O_7S$) 617 $[M+H]^+$; RT 1.61 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.54 (dd, J=10.8, 2.4, 0.8 Гц, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.12 (td, J=9.0, 1.1 Гц, 1H), 4.25 (q, 3H), 4.19 - 4.08 (m, 2H), 3.56 - 3.37 (m, 7H), 1.77 - 1.55 (m, 4h), 1.52 (D, J=2.2 Гц, 9H), 1.49 - 1.38 (m, 4h), 1.27 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія E: етил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-(оксан-2-ілокси)пропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії D (1,05 г, 1,7 ммоль, 1 екв.) у диметилформаміді (10 мл) додавали диметил (проп-2-ін-1-іл)амін (0,25 мл, 2,32 ммоль, 1,37 екв.), йодид міді (I) (32,4 мг, 0,17 ммоль, 0,1 екв.) і дихлорид біс(трифенілфосфін) паладію(II) (119 мг, 0,17 ммоль, 0,1 екв.). Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,9 мл, 5,1 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 75 °C протягом 24 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища і розподіляли між етилацетатом (150 мл) і водою (75 мл), і органічну фазу послідовно промивали водою (75 мл) і соляним розчином (75 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (395 мг, 0,64 ммоль, 38 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{42}FN_3O_7S$) 620 $[M+H]^+$; RT 1.31 (РХМС-V-B1)

Стадія F: етил 5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-(оксан-2-ілокси)пропіл)-2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії E (390 мг, 0,63 ммоль, 1 екв.) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-олі (7 мл) нагрівали в запаяній трубці за 100 °C протягом 60 хв, потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (20 г силікагелю) з елююванням з градієнтом 0 - 2,5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (170 мг, 0,33 ммоль, 52 %).

РХ/МС ($C_{26}H_{34}FN_3O_5S$) 520 $[M+H]^+$; RT 1.05 (РХМС-V-B1)

Синтез 3zh: етил 5-(2-метокси-3-{[тріс(пропан-2-іл)силіл]окси}пропіл)-2-(метиламіно) - 1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: етил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-(2,3-дигідроксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 3zg, Стадія A (8,39 г, 25,7 ммоль, 1 екв.), в 9:1 суміші

ацетон/вода (250 мл) додавали 4-метилморфолін-N-оксид (4,75 г, 40,6 ммоль, 1,58 екв.) з подальшим додаванням тетраоксиду осмію (3,5 мл, 0,28 ммоль, 0,01 екв.), й отриману в результаті суміш перемішували протягом 18 год. за температури навколишнього середовища. Додавали воду (300 мл), і суміш екстрагували етилацетатом (4 × 200 мл), і об'єднану органіку промивали соляним розчином (150 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням з градієнтом 0 - 5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (8,66 г, 24 ммоль, 94 %).

РХ/МС ($C_{15}H_{24}N_2O_6S$) 361 $[M+H]^+$; RT 1.07 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 4.95 (d, J=5.4 Гц, 1H), 4.66 (t, J=5.6 Гц, 1H), 4.26 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.38 - 3.26 (m, 2H), 2.89 (dd, J=14.9, 8.7 Гц, 1h), 1.53 (s, 9H), 1.29 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: етил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-(2-гідрокси-3-{[тріс(пропан-2-іл)силіл]окси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (8,65 г, 24 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (100 мл), охолодженому у воді з льодом, додавали імідазол (3,5 г, 51,4 ммоль, 2,14 екв.) з подальшим додаванням краплинами триізопропілсилілхлориду (6 мл, 28 ммоль, 1,17 екв.), і суміш перемішували протягом 60 хв за 0 °С і потім протягом 18 год. за температури навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрували у вакуумі й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням з градієнтом 0 - 25 % етилацетату в ізогептані з отриманням цільового продукту у вигляді безбарвної олії (12,2 г, 23,5 ммоль, 98 %).

РХ/МС ($C_{24}H_{44}N_2O_6SiS$) 517 $[M+H]^+$; RT 1.69 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 5.07 (d, J=5.2 Гц, 1H), 4.24 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 2h), 3.55 - 3.48 (m, 2h), 3.42 (s, 3H), 2.98 (dd, J=15.0, 8.3 Гц, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3H), 1.09 - 0.97 (m, 21h).

Стадія C: етил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-(2-метокси-3-{[тріс(пропан-2-іл)силіл]окси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Тетрафторборат триметилоксонію (1,5 г, 10,1 ммоль, 2,02 екв.) додавали до охолодженого розчину продукту зі Стадії B (2,6 г, 5,03 ммоль, 1 екв.) і N,N,N',N'-тетраметилнафталін-1,8-діаміну (2,2 г, 10,3 ммоль, 2,04 екв.) в дихлорметані (75 мл), і суміш перемішували за 0 °С протягом 60 хв, а потім протягом 24 год. за температури навколишнього середовища. Суміш розбавляли дихлорметаном (75 мл) і послідовно промивали 1М водним розчином сульфату міді (II) (2 × 75 мл), водою (75 мл) і соляним розчином (75 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням з градієнтом 0 - 5 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді безбарвної смоли (2,54 г, 4,79 ммоль, 95 %).

РХ/МС ($C_{25}H_{46}N_2O_6SiS$) 531 $[M+H]^+$; RT 1.80 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 4.37 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.75 (dd, J=5.0, 2.6 Гц, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.52 - 3.44 (m, 2h), 3.41 (s, 3H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 1.39 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.09 - 1.01 (m, 21h).

Стадія D: етил 5-(2-метокси-3-{[тріс(пропан-2-іл)силіл]окси}пропіл) - 2 - (метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії C (2,54 г, 4,79 ммоль, 1 екв.) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-олі (20 мл) нагрівали в запаяній трубці за 100 °С протягом 5 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища, концентрували у вакуумі та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (1,75 г, 4,06 ммоль, 85 %).

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 5.44 (q, J=5.1 Гц, 1H), 4.35 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 2h), 3.52 (dd, J=15.0, 4.1 Гц, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 4H), 3.13 (dd, J=15.0, 7.8 Гц, 1h), 2.95 (d, j=5.0 Гц, 3h), 1.37 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.09 - 1.01 (m, 21h).

Синтез 4a: N-(6-хлор-4-метилпіридазин-3-іл)-3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-імін

Стадія A: N-(6-хлор-4-метилпіридазин-3-іл)-1,3-бензотіазол-2-амін

Висушену в сушильній шафі одногорлу, круглодонну колбу об'ємом 2 л оснащували якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ і встановлювали зворотний холодильник. У неї завантажували 34,0 г 6-хлор-4-метилпіридазин-3-аміну (237 ммоль, 1 екв.), 34 мл 2-хлор-1,3-бензотіазолу (44,2 г, 260 ммоль, 1,1 екв.), 124 мл DIPEA (91,8 г, 710 ммоль, 3 екв.) і 137 г $Cs_2CO_3$ (710 ммоль, 3 екв.), потім додавали 1 л ДМФА і систему продували аргоном. Після 5 хвилин перемішування в інертній атмосфері додавали 2,01 г $Pd_2(dba)_3$ (5,9 ммоль, 0,025 екв.) і 6,85 г XantPhos (11,8 ммоль, 0,05 екв.). Отриману в результаті суміш потім нагрівали до 75 °С і перемішували за такої температури протягом 4 годин до досягнення повного перетворення. Реакційну суміш залишали охолодитися до к. т., потім виливали в 3 л води під час інтенсивного

перемішування. Через 30 хв осаджений продукт видаляли за допомогою фільтрування, і потім його 2 рази промивали водою (2 × 2 л). Продукт сушили протягом ночі у глибокому вакуумі. Сухий неочищений продукт перемішували в 1 л суміші гептан: $Et_2O$ (3:2) протягом 30 хв, і потім відфільтровували з отриманням 64,5 г (98 %) цільового продукту у вигляді зеленого порошку.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 11.96 (brs, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 2.37 (s, 3H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 130.3, 129.5, 126.6, 122.8, 122.3, 17.2; МСВР-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{12}H_{10}ClN_4S$: 277.0309, знайдено: 277.0305.

Стадія B: N-(6-хлор-4-метилпіридазин-3-іл)-3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-імін

У 2 л висушену в сушильній шафі одногорлу, круглодонну колбу, оснащену якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ, завантажували 64,5 г продукту зі Стадії A (236 ммоль, 1 екв.), 123 мл DIPEA (9,16 г, 708 ммоль, 3 екв.) і 14,43 г N,N-диметилпіридин-4-аміну (11,81 ммоль, 0,05 екв.) в 1 л сухого ДХМ, і охолоджували до 0 °C в атмосфері $N_2$. Під час інтенсивного механічного перемішування до суміші краплинами додавали 46,00 мл 2-(хлорметокси)етилтриметилсилану (43,32 г, 259 ммоль, 1,1 екв.) протягом періоду 5 хв. Суміш перемішували за 0 °C протягом 30 хв, під час чого реакція досягла стану повного перетворення. До реакційної суміші додавали 24,5 мл води, згодом додавали целіт, а леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 46,62 г (48 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.85 (dm, 1H), 7.72 (q, 1H), 7.53 (dm, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 2.39 (d, 3H), 0.90 (m, 2H), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м. ч. 159.5, 158.5, 150.0, 138.1, 137.4, 129.5, 127.4, 125.5, 123.8, 123.2, 112.4, 73.0, 66.8, 17.7, 17.1, -1.0; МСВР-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{18}H_{24}ClN_4OSSi$: 407.1123, знайдено: 407.1120.

Синтез 4b: (2Z)-N-(6-хлорпіридазин-3-іл)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-імін

N,N-діізопропілетиламін (3 мл, 16,6 ммоль, 3 екв.) в атмосфері азоту додавали до суспензії продукту Синтезу 9b (1,45 г, 5,52 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (75 мл) за 0 °C. Додавали [2-(хлорметокси)етил]триметилсилан (1,2 мл, 6,78 ммоль, 1,23 екв.) і 4-диметиламінопіридин (33,7 мг, 0,28 ммоль, 0,05 екв.), і суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Додавали дихлорметан (75 мл), і суміш промивали водою (2 × 75 мл) і соляним розчином (75 мл). Розчин сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Розтирання з метанолом (20 мл) призводило до твердої речовини, яку відфільтровували, промивали метанолом (2 × 10 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (1,85 г, 4,71 ммоль, 85 %).

РХ/МС ($C_{17}H_{21}ClN_4OSiS$) 393 $[M+H]^+$; RT 1.56 (PXMC-V-B1).

Синтез 5a: Метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-5-(п-толілсульфонілокси)пентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-[трет-бутил(дифенілсиліл]оксипентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 12 г продукту Синтезу 3a (13 ммоль) і 6,30 г продукту Синтезу 4a (15,6 ммоль) як підходящого галогеніду, отримували 14 г (83 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.85-7.23 (m, 14h), 7.58 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.67 (m, 1h), 3.39 (m, 2H), 3.27 (t, 2h), 2.83 (s, 3h), 2.41 (s, 3h), 2.12 (m, 2h), 1.72 (m, 2h), 1.52 (m, 2h), 1.40 (s, 9H), 0.90 (t, 2h), 0.89 (s, 9H), 0.69 (s, 9H), -0.14 (s, 9H), -0.19/-0.23 (s+S, 6H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 147.5, 129.1, 119.3, 117.5, 115.4, 73.4, 72.3, 68.4, 66.8, 65.8, 51.8, 46.6, 38.5, 33.8, 31.0, 30.5, 28.5, 27.1, 26.1, 23.0, 22.6, 17.9, 17.8, -1.0, -5.3; МСВР-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{68}H_{93}FN_7O_8S_2Si_3$: 1302.5813, знайдено: 1302.5819.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-5-гідроксипентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Висушену в сушильній шафі одногорлу, круглодонну колбу об'ємом 100 мл оснащували

якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ і встановлювали зворотний холодильник. У неї завантажували 1,40 г продукту зі Стадії A (1,1 ммоль, 1 екв.) і 12 мг камфорсульфонової кислоти (0,054 ммоль, 0,05 екв.), 5 мл ДХМ і 1 мл MeOH. Отриману в результаті суміш перемішували протягом ночі за к. т. до досягнення повного перетворення. Реакційну суміш безпосередньо концентрували на целіті, а потім очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 700 мг (55 %) цільового продукту у вигляді жовтого твердої речовини.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.85-7.14 (m, 14h), 7.56 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.56 (t, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.15 (t, 2h), 3.74 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.65 (m, 1h), 3.27 (t, 2h), 3.27 (t, 2h), 2.83 (s, 3h), 2.41 (s, 3h), 2.13 (m, 2h), 1.73/1.64 (m+m, 2h), 1.52 (m, 2h), 1.40 (s, 9H), 0.90 (t, 2h), 0.86 (s, 9H), -0.13 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 154.9, 147.6, 129.1, 119.4, 117.5, 115.4, 82.4, 73.7, 72.9, 68.4, 66.8, 64.5, 51.9, 46.8, 38.5, 33.8, 31.0, 30.6, 28.5, 27.2, 23.1, 22.5, 17.9, 17.8, -1.0; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{62}H_{79}FN_7O_8S_2Si_2$: 1188.4949, знайдено: 1188.4938.

Стадія C: метил 5-[3-[4-[3-[трет- бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-5-(п-толілсульфонілокси)пентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі одногорлу, круглодонну колбу об'ємом 100 мл оснащували якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ, у неї завантажували 700 мг продукту зі Стадії B (0,58 ммоль, 1 екв.) і 907 мг хлориду N,N-диметил-1-(п- толілсульфоніл)піридин-1-ій-4-аміну (2,9 ммоль, 5 екв., Tetrahedron Lett. 2016, 57, 4620), розчиняли їх в 35 мл ДХМ і розчин перемішували протягом ночі за к. т. Реакція досягла стану повного перетворення. Реакційну суміш концентрували безпосередньо на целіті та потім очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 450 мг (56 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.88-7.23 (m, 14h), 7.58 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.16 (t, 2h), 4.15 (t, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.84 (m, 1h), 3.72 (t, 2h), 3.70 (s, 3h), 3.27 (t, 2h), 2.83 (s, 3h), 2.41 (s, 3h), 2.33 (s, 3h), 2.13 (m, 2H), 1.47 (m, 2h), 1.47 (m, 2h), 1.40 (s, 9H), 0.91 (t, 2h), 0.86 (s, 9H), -0.13 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 147.5, 145.3, 130.4, 129.1, 128.0, 119.3, 117.4, 115.5, 72.9, 72.6, 70.4, 68.4, 66.8, 51.8, 46.2, 38.6, 33.8, 31.0, 30.1, 28.5, 27.0, 23.1, 22.4, 21.5, 17.8, 17.8, -1.0; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{69}H_{85}FN_7O_{10}S_3Si_2$: 1342.5037, знайдено: 1342.5039.

Синтез 5b: метил 2-[[4-[трет- бутил(дифеніл)силіл]окси-5-(п-толілсульфонілокси)пентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: метил 2-[[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 6,0 г продукту Синтезу 3b (7,1 ммоль, 1 екв.) і 3,46 г продукту Синтезу 4a (8,51 ммоль, 1,2 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 7,0 г (81 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84-7.25 (m, 4H), 7.60-7.11 (m, 10h), 7.58 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (t, 2h), 3.67 (m, 1H), 3.39 (d, 2h), 3.38 (s, 2h), 3.27 (t, 2h), 2.41 (s, 3h), 2.19 (s, 6h), 2.13 (m, 2h), 1.73 (m, 2h), 1.51 (m, 2h), 0.91 (t, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.69 (s, 9H), -0.13 (s, 9H), -0.19/-0.23 (s+S, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м. ч. 135.9-111.3, 127.2-112.0, 128.9, 119.2, 117.6, 115.5, 73.4, 72.9, 68.4, 66.8, 65.9, 51.9, 48.1, 46.6, 44.2, 31.0, 30.9, 27.3, 26.0, 23.1, 22.6, 17.9, 17.8, -1.0, -5.3; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{64}H_{87}FN_7O_6S_2Si_3$: 1216.5446, знайдено: 1216.5425.

Стадія B: метил 2-[[4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-5-гідроксипентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Висушену в сушильній шафі одногорлу, круглодонну колбу об'ємом 100 мл оснащували якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ і встановлювали зворотний холодильник. У неї завантажували 7,0 г продукту зі Стадії A (5,75 ммоль, 1 екв.) і 1,60 г камфорсульфонової кислоти (6,90 ммоль, 1,2 екв.), розчинених в 25 мл ДХМ і 5 мл MeOH. Отриману в результаті суміш перемішували протягом ночі за к. т. до досягнення повного перетворення. Реакційну суміш концентрували безпосередньо на целіті, й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH (1,2 % $NH_3$) як елюенти з отриманням 3,0 г

(47 %) цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія C: метил 2-[[4-[трет- бутил(дифеніл)силіл]окси-5-(п-толілсульфонілокси)пентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі одногорлу, круглодонну колбу об'ємом 100 мл оснащували якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ, завантажували 3,80 г продукту зі Стадії B (3,40 ммоль, 1 екв.), 5,40 мг хлориду N,N-диметил-1-(п- толілсульфоніл)піридин-1-ій-4-аміну (17,0 ммоль, 5 екв., Tetrahedron Lett. 2016, 57, 4620), 20 мл ДХМ і розчин перемішували протягом ночі за к. т. Реакція досягла стану повного перетворення. Реакційну суміш безпосередньо концентрували на целіті та потім очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH (1,2 % $NH_3$) як елюенти з отриманням 3,58 г (83 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. (m, 10h), 7.85 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.3 (dd, 1h), 7.26 (t, 1H), 7.20 (d, 1h), 7.15 (t, 1H), 5.87 (s, 2h), 4.16 (t, 2h), 4.16 (br., 2H), 3.92 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.47 (br., 2H), 1.47 (br., 2H), 0.91 (t, 2H), 0.87 (s, 9H), -0.13 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м. ч. 130.5, 128.9, 128.0, 127.2, 123.5, 123.2, 119.2, 117.4, 115.5, 112.0, 72.9, 72.6, 70.4, 68.4, 66.8, 51.8, 48.1, 46.1, 44.2, 31.0, 30.1, 27.0, 23.1, 22.4, 21.5, 17.8, 17.8, -1.0; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{65}H_{79}FN_7O_8S_3Si_2$: 1256.4669, знайдено: 1256.4677.

Синтез 5c: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-гідроксибутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 250 мг продукту Синтезу 3c (0,38 ммоль, 1 екв.) і 250 мг продукту Синтезу 4a (0,38 ммоль, 1 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 295 мг (75 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.83-7.25 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.41 (t, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.61 (t, 2h), 3.26 (t, 2h), 2.84 (s, 3h), 2.44 (s, 3h), 2.12 (m, 2h), 1.74 (m, 2h), 1.51 (m, 2h), 1.40 (s, 9H), 0.91 (t, 2h), 0.79 (s, 9H), -0.03 (s, 6h), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 147.5, 137.6, 129.1, 127.2-112, 119.3, 117.7, 115.5, 72.8, 68.4, 66.8, 62.5, 51.9, 46.7, 38.3, 33.8, 31.0, 29.8, 28.5, 26.2, 23.8, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0, -4.9; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{51}H_{73}FN_7O_7S_2Si_2$: 1034.4530, знайдено: 1034.4517.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-гідроксибутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття трет- бутилдиметилсилільної захисної групи, починаючи з 650 мг продукту зі Стадії A (0,63 ммоль, 1 екв.) і 36 мг [(1S, 4R)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонової кислоти (0,16 ммоль, 0,25 екв.), отримували 178 мг (31 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч.7.84 (d, 1h), 7.68 (s, 1h), 7.46 (d, 1h), 7.43 (td, 1h), 7.32 (brd., 1H), 7.25 (td, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.20 (br., 2H), 4.15 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.84 (br., 3H), 2.45 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 117.6, 115.5, 111.9, 72.9, 68.4, 66.7, 60.9, 52.0, 46.8, 38.5, 33.8, 31.0, 29.9, 28.5, 24.1, 23.2, 17.9, 17.8, -1.0; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{45}H_{59}FN_7O_7S_2Si$: 920.3665, знайдено: 920.3650.

Синтез 5d: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-гідроксибутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: метил 2-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 1800 мг продукту Синтезу 3d (3,11 ммоль, 1 екв.) і 1267 мг продукту Синтезу 4a (3,11 ммоль, 1 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 2035 мг (69 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.82 (dm, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (dm, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.19 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.13 (t, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.70 (m, 2h), 3.60 (t, 2h), 3.38 (s, 2h), 3.25 (m, 2h), 2.42 (s, 3h), 2.19 (s, 6h), 2.11 (m, 2h), 1.73 (m, 2h), 1.51 (m, 2h), 0.90 (m, 2H), 0.78 (s, 9H), -0.03 (s, 6h), -0.13 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 128.9, 127.1, 123.4, 123.2, 119.2, 117.5, 115.4, 111.9, 72.8, 68.4, 66.7, 62.5, 51.9, 48.1, 46.5, 44.2, 30.9, 29.7, 26.2, 23.7, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0, -4.9; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{47}H_{67}FN_7O_5S_2Si_2$: 948.4162, знайдено: 948.4161.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-гідроксибутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття трет- бутилдиметилсилільної захисної групи, починаючи з 7,23 г продукту зі Стадії A (7,63 ммоль, 1 екв.) і 2,2 г [(1S, 4R)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонової кислоти (9,54 ммоль, 1,25 екв.), отримували 5,23г (82 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.25 (dm, 1H), 7.18 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.46 (t, 1H), 4.39 (t, 2h), 4.15 (t, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.72 (m, 2h), 3.65 (s, 2h), 3.45 (Q, 2h), 3.27 (t, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.39 (s, 6h), 2.13 (m, 2h), 1.72 (m, 2h), 1.50 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 163.2, 129.2, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 117.6, 115.5, 112.0, 72.9, 68.4, 66.8, 60.9, 52.0, 47.8, 46.8, 43.6, 31.0, 29.9, 24.1, 23.1, 17.9, 17.8, -0.9; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{41}H_{53}FN_7O_5S_2Si$: 834.3297, знайдено: 834.3296.

Синтез 5e: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[5-гідроксипентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 350 мг продукту Синтезу 3m (0,52 ммоль, 1 екв.) і 210 мг продукту Синтезу 4a (0,52 ммоль, 1 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 481 мг (88 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.81 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.20 (s, 2h), 4.16 (t, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.73 (t, 2h), 3.55 (t, 2h), 3.26 (t, 2h), 2.85 (s, 3h), 2.44 (s, 3h), 2.13 (m, 2h), 1.71 (m, 2h), 1.51 (m, 2h), 1.41 (s, 9H), 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, 2h), 0.80 (s, 9H), -0.04 (s, 6h), -0.10 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 163.2, 147.5, 137.6, 129.0, 127.1, 123.5, 123.1, 119.3, 117.7, 115.7, 111.9, 73.0, 68.6, 66.8, 62.7, 51.8, 47.0, 38.6, 33.8, 32.4, 31.0, 28.5, 27.1, 26.2, 23.1, 23.0, 17.9, 17.8, -1.0, -5.0; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{52}H_{75}FN_7O_7S_2Si_2$: 1048.4686, знайдено: 1048.4692.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[5-гідроксипентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття трет- бутилдиметилсилільної захисної групи, починаючи з 2,52 г продукту зі Стадії A (2,40 ммоль, 1 екв.) і 0,7 г [(1S, 4R)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонової кислоти (3,00 ммоль, 1,25 екв.), отримували 1,19 г (53 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.20 (s, 2h), 4.15 (t, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.72 (t, 2h), 3.4 (t, 2h), 3.26 (t, 2h), 2.84 (s, 3h), 2.46 (s, 3h), 2.12 (qn, 2h), 1.69 (qn, 2h), 1.49 (m, 2h), 1.40 (s, 9H), 1.40 (qn, 2H), 0.92 (t, 2h), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 117.6, 115.5, 112.0, 72.9, 68.4, 66.7, 61.0, 52.0, 47.0, 38.5, 33.9, 32.5, 31.0, 28.5, 27.1, 23.2, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0; MCBP-Epi (m/z): $[M+Na]^+$, розраховано для $C_{46}H_{60}FN_7NaO_7S_2$ Si: 956.3641, знайдено: 956.3646.

Синтез 5f: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[5-гідроксипентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: метил 2-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 3,68 г

продукту Синтезу 3t (6,22 ммоль, 1 екв.) і 3,29 г продукту Синтезу 4a (8,08 ммоль, 1,3 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 3,92 г (65 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.83 (dm, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (dm, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 4.14 (t, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.06 (s, 6H), -0.12 (s, 9H); MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{48}H_{69}FN_7O_5S_2Si_2$: 962.4319, знайдено: 962.4301.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[5-гідроксипентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття трет- бутилдиметилсилільної захисної групи, починаючи з 3,91 г продукту зі Стадії A (4,06 ммоль, 1 екв.) і 1,18 г [(1S, 4R)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-іл]метансульфонової кислоти (5,08 ммоль, 1,25 екв.), отримували 2,61 г (76 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (dm, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.38 (s, 2h), 3.27 (m, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.20 (s, 6h), 2.12 (m, 2h), 1.69 (m, 2h), 1.49 (m, 2h), 1.39 (m, 2h), 0.92 (t, 2h), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.0, 127.2, 123.5, 123.2, 119.2, 117.6, 115.5, 111.9, 72.9, 68.4, 66.7, 61.0, 52.0, 48.1, 47.0, 44.2, 32.5, 31.0, 27.1, 23.1, 23.1, 17.8, 17.8, -0.9; MCBP-Epi (m/z): $[M+2h]^{2+}$, розраховано для $C_{42}H_{56}FN_7O_5S_2Si$: 424.6764, знайдено: 424.6755.

Синтез 5g: етил 5-(3-йодпропіл)-2-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: етил 5-(3-хлорпропіл)-2-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]амино]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 3,15 г продукту Синтезу 3e (12 ммоль, 1,2 екв.) і 4,07 г продукту Синтезу 4a (10 ммоль, 1 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 2,6 г (41 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.43 (tm, 1H), 7.25 (tm, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.30 (q, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.71 (t, 2h), 3.22 (t, 2h), 2.48 (s, 3h), 2.10 (quin, 2h), 1.31 (t, 3h), 0.92 (t, 2h), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 162.6, 157.4, 156.8, 155.1, 151.7, 140.5, 137.6, 137.1, 135.3, 125.6, 123.5, 123.2, 123.1, 117.6, 111.9, 72.9, 66.7, 60.7, 45.3, 35.4, 34.4, 24.3, 18.0, 17.8, 14.7, -1.0; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{28}H_{38}ClN_6O_3S_2Si$: 633.1899, знайдено: 633.1891.

Стадія B: етил 5-(3-йодпропіл)-2-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]амино]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Одногорлу, круглодонну колбу об'ємом 100 мл оснащували якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ і встановлювали зворотний холодильник. У неї завантажували 2,6 г продукту зі Стадії A (4,10 ммоль, 1 екв.), 1,23 г NaI (8,2 ммоль, 2 екв.) і 20 мл сухого ацетону. Реакційну суміш нагрівали до 60 °C і перемішували за такої температури протягом 3 днів, під час чого реакція досягла стану повного перетворення. Реакційну суміш розбавляли за допомогою додавання води, і потім осаджений продукт збирали за допомогою фільтрування, промивали водою та потім сушили у глибокому вакуумі з отриманням 2,5 г (84 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.82 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (quint., 2H), 1.33 (t, 3H), 0.91 (t, 2H), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 162.6, 157.3, 156.7, 155.1, 151.6, 140.2, 137.6, 137.1, 135.2, 127.1, 125.4, 123.4, 123.2, 117.5, 111.9, 72.8, 66.7, 60.7, 35.2, 35.2, 27.6, 17.8, 17.8, 14.8, 7.8, -1.0; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{28}H_{38}I\ N_6O_3S_2Si$: 725.1255, знайдено: 725.1248.

Синтез 5h: етил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(диметиламіно)етил]аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: трет-бутил N-[2-(диметиламіно)етил]-N-проп-2-інілкарбамат

N',N'-диметил-N-проп-2-інілетан-1,2-діамін у кількості 365 мг (1,83 ммоль, 1 екв.) і 22 мг N,N-диметилпіридин-4-аміну (0,18 ммоль, 0,1 екв.) змішували в дихлорметані (2,2 мл/ммоль), потім за к. т. у вигляді однієї порції додавали 600 мг трет-бутоксикарбоніл трет- бутил карбонату (2,75 ммоль, 1,5 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 год. Після закінчення часу реакції додавали прибл. 10 мл ДХМ і прибл. 10 мл конц. $NaHCO_3$, шари розділяли й органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували. Як сирий продукт отримували жовтувату олію: 332 мг (77 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 4.02 (s, 2H), 3.29 (t, 2H), 3.18 (t, 1H), 2.37 (t, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.40 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 149.3, 106.7, 79.2, 57.0, 45.3, 43.7, 38.6, 28.0.

Стадія B: (2-фтор-4-йодфенокси)-триізопропілсилан

Висушену в сушильній шафі одногорлу, круглодонну колбу об'ємом 100 мл оснащували якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ. У неї завантажували 2,38 г 2-фтор-4-йодфенолу (10,00 ммоль), 1,98 г $K_2CO_3$ (20.00 ммоль, 2 екв.) і ацетонітрил (4 мл/ммоль). До отриманої в результаті суміші за к. т. під час перемішування, приблизного до інтенсивного, краплинами додавали 2,31 г хлор(триізопропіл)силану (12,00 ммоль, 1,2 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували за к. т. протягом 30 хв, під час чого реакція досягла стану повного перетворення. Реакційну суміш фільтрували через набивання целіту, потім концентрували на целіті й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 3,70 г (94 %) цільового продукту (94 %) у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.60 (dd, 1H), 7.40 (dm, 1H), 6.82 (dd, 1H), 1.24 (sp, 3H), 1.04 (d, 18h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 153.9, 143.8, 134.2, 125.5, 124.1, 83.6, 18.0, 12.5; МСВР-EI (m/z): $[M]^+$, розраховано для $C_{15}H_{24}FIOSi$: 394.0625, знайдено: 394.0616.

Стадія C: трет-бутил N-[2-(диметиламіно)етил]-N-[3-(3-фтор-4-триізопропілсилілоксифеніл)проп-2-ініл]карбамат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Соногашіри, починаючи з 99 мг продукту зі Стадії B (0,25 ммоль, 1 екв.) і 73 мг продукту зі Стадії A отримували 90 мг (75 %) цільового продукту у вигляді жовтої олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.09 (dd, 1h), 7.03 (d, 1h), 6.83 (t, 1h), 4.40-4.15 (br., 2H), 3.46 (brt., 2H), 2.50 (t, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.25 (m, 3H), 1.07 (d, 18H); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 128.1, 121.6, 119.7, 57.5, 45.7, 44.2, 37.8, 36.8, 28.4, 17.7, 12.7; МСВР-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{27}H_{46}FN_2O_3Si$: 493.3256, знайдено: 493.3264.

Стадія D: етил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(диметиламіно)етил]аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування силіл-захищених фенолів, починаючи з 147 мг продукту Синтезу 5g, Стадія B (0,20 ммоль, 1 екв.), і 100 мг продукту зі Стадії C (0,20 ммоль, 1 екв.) отримували 164 мг (87 %) цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.30 (br, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.22 (br, 2h), 4.15 (t, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.72 (t, 2h), 3.37 (m, 2h), 3.27 (t, 2h), 2.48 (m, 2h), 2.45 (s, 3h), 2.22 (br, 6h), 2.12 (quin, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.28 (t, 3h), 0.92 (t, 2h), -0.10 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 171.0, 157.6, 156.7, 155.3, 154.7, 151.7, 151.5, 147.6, 141.2, 137.6, 137.1, 135.3, 129.0, 127.2, 125.4, 123.5, 123.1, 119.2, 117.8, 115.5, 114.7, 111.9, 85.6, 82.1, 79.9, 72.8, 68.7, 66.7, 60.3, 57.0, 45.8, 44.0, 36.9, 35.2, 31.2, 28.5, 23.3, 17.8, 17.5, 14.7, -1.0; МСВР-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{46}H_{62}FN_8O_6S_2Si$: 933.3982, знайдено: 933.3977.

Синтез 5i: метил 5-[3-[4-[3-(трет- бутоксикарбоніламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 780 мг продукту Синтезу 3g (1,20 ммоль, 1 екв.) і 489 мг продукту Синтезу 4a (1,20 ммоль, 1 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 570 мг (47 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.83 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.41 (t, 2h), 4.14 (t, 2h), 3.93 (d, 2h), 3.76 (s, 3h), 3.71 (t, 2h), 3.61 (t, 2h), 3.25 (t, 2h), 2.44 (s, 3h), 2.12 (m, 2h), 1.74 (m, 2h), 1.51 (m, 2h), 1.39 (s, 9H), 0.91 (t, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.03 (s, 6h), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 162.2, 147.4, 137.6, 129.0, 127.2, 123.4, 123.2, 119.2, 117.6, 115.4, 111.9, 80.8, 72.8, 68.4, 66.7, 62.5, 51.9, 46.5, 31.1, 30.5, 29.7, 28.7, 26.1, 23.8, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0, -4.9; МСВР-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{50}H_{71}FN_7O_7S_2Si_2$: 1020.4373, знайдено: 1020.4373.

Синтез 5j: етил 5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]фенокси}пропіл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: етил 5-{3-[4-(3-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}проп-1-ін-1-іл)-2-фторфенокси]пропіл}-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До продукту Синтезу 5g (1,75 г, 2,41 ммоль, 1 екв.) у диметилформаміді (50 мл) додавали продукт Синтезу 6a (877 мг, 3,14 ммоль, 1,3 екв.) в диметилформаміді (10 мл) і карбонат цезію

(2,36 г, 7,24 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 80 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім розподіляли між етилацетатом і соляним розчином, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої олії (1,75 г, 2 ммоль, 83 %).

РХ/МС ($C_{43}H_{54}FN_7O_6SiS_2$) 876 $[M+H]^+$; RT 1.46 (PXMC-V-B2)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.83 (dd, 1H), 7.65 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.27-7.12 (m, 3H), 5.86 (s, 2H), 4.25 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.19 (s, 2h), 4.14 (t, j=6.1 Гц, 2H), 3.77 (s, 3h), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.26 (t, j=7.7 Гц, 2h), 2.84 (s, 3h), 2.45 (s, 3h), 2.19 - 2.05 (m, 1h), 1.41 (s, 9H), 1.30 (t, 3h), 0.97-0.88 (m, 2h), -0.12 (s, 9H).

Стадія В: етил 5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]фенокси}пропіл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (20 мл) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії А (1,5 г, 1,71 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (60 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 5 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, охолоджували до 0 °С і підлужнювали за допомогою додавання 2 н. водного розчину гідроксиду натрію. Органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (329 мг, 0,42 ммоль, 25 %).

РХ/МС ($C_{38}H_{46}FN_7O_4SiS_2$) 776 $[M+H]^+$; RT 2.58 (PXMC-V-C)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.84 (dd, 1H), 7.67 (d, J=1.0 Гц, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 2h), 7.21-7.11 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.15 (t, j=6.1 Гц, 2h), 3.76 (s, 3h), 3.76 - 3.67 (m, 2h), 3.45 (s, 2h), 3.33-3.22 (m, 2h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.30 (s, 3h), 2.18 - 2.06 (m, 2h), 1.29 (t, j=7.1 Гц, 3H), 0.97-0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

Синтез 5k: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-(піперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія А: бром ({1-[(трет-бутокси)карбоніл]піперидин-4-іл})цинк

У 50 мл колбу Шленка, оснащену якорем магнітної мішалки, завантажували цинк (1,96 г, 30 ммоль, 1,5 екв.) і хлорид літію (1,27 г, 30 ммоль, 1,5 екв.), суміш нагрівали тепловим феном у глибокому вакуумі (<1 мбар) протягом 10 хв за легкого перемішування. Все ще у глибокому вакуумі суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, і потім переносили на лінію Шленка, яку заповнювали азотом. Додавали тетрагідрофуран (15 мл) з подальшим додаванням 1,2-диброметану (0,06 мл, 0,75 ммоль, 0,04 екв.), і суміш нагрівали до 60 °С протягом 10 хв. Потім нагрівання реакційної суміші припиняли, і додавали триметилхлорсилан (0,02 мл, 0,15 ммоль, 0,01 екв.) з подальшим додаванням йоду (0,5 М в тетрагідрофурані; 0,15 мл, 0,175 ммоль, 0,05 екв.). Суміш потім нагрівали за 60 °С протягом 10 хв і потім охолоджували до < 35 °С. Протягом 3 хв додавали розчин трет-бутил 4-бромпіперидин-1-карбоксилату (5,28 г, 20 ммоль, 1 екв.) в тетрагідрофурані (10 мл), і суміш перемішували за 50 °С протягом 6 год. і потім за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища і потім канюлювали через фільтр (бавовняна вата/целіт/бавовняна вата) в низькому вакуумі в суху 25 мл посудину Шленка з отриманням цільового продукту у вигляді 0,5 М розчину (як було визначено титруванням за допомогою 0,5 М розчину йоду), який використовували без подальшого визначення характеристик.

Стадія В: трет-бутил 4-[4-(етоксикарбоніл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-5-іл]піперидин-1-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі колбу завантажували продукт Синтезу 11b (500 мг, 0,79 ммоль, 1 екв.) і йодид міді (I) (300 мг, 1,57 ммоль, 2 екв.), і суміш вакуумували і продували азотом (х3). Додавали диметилацетамід (15 мл), що призводило до коричневої суспензії, якій давали перемішуватися протягом 5 хв. Додавали продукт зі Стадії А (0,5 М в тетрагідрофурані; 9,44 мл, 4,72 ммоль, 6 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання насиченого водного розчину хлориду амонію (25 мл), і потім додатково розбавляли 1:1 сумішшю вода/насичений водний розчин хлориду амонію (150 мл). Органіку екстрагували дихлорметаном (х3) і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г

силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 40 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої піни (429 мг, 0,58 ммоль, 74 %).

РХ/МС ($C_{35}H_{49}N_7O_5SiS_2$) 740 $[M+H]^+$; RT 1.40 (PXMC-V-B2)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.63 (dt, J=7.7, 1.0 Гц, 1Н), 7.46 - 7.34 (m, 2h), 7.31 (d, J=1.2 Гц, 1h), 7.22 (ddd, J=7.7, 5.8, 2.6 Гц, 1Н), 5.85 (s, 2Н), 4.40 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.26 (s, 2h), 3.90 (DDD, J=12.1, 8.5, 3.7 Гц, 1h), 3.85 (s, 3h), 3.80 - 3.69 (m, 2h), 2.85 (s, 2h), 2.47 (D, J=1.0 Гц, 3h), 2.04 (d, j=12.8 Гц, 2Н), 1.71 (Q, J=12.1 Гц, 2h), 1.50 (s, 9Н), 1.47 (s, 0h), 1.44 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.02 - 0.93 (m, 2h), -0.07 (s, 9Н).

Стадія С: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-(піперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (0,5 мл, 6,71 ммоль, 49,7 екв.) повільно додавали до охолодженого розчину продукту зі Стадії В (100 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (6 мл), і суміш перемішували за 0 °С протягом 1,5 год. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію, екстрагували дихлорметаном, а органічний екстракт промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді не зовсім білої склоподібної речовини (59 мг, 0,09 ммоль, 68 %).

РХ/МС ($C_{30}H_{41}N_7O_3SiS_2$) 640 $[M+H]^+$; RT 1.23 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.85 (dd, J=7.6, 1.1 Гц, 1Н), 7.67 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.51 - 7.40 (m, 2Н), 7.25 (ddd, J=8.3, 6.9, 1.5 Гц, 1Н), 5.87 (s, 2Н), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.90 - 3.61 (m, 6Н), 3.12 (D, J=12.2 Гц, 2Н), 2.68 (td, J=12.5, 2.3 Гц, 3h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3Н), 2.00 - 1.89 (m, 2h), 1.71 - 1.54 (m, 2Н), 1.32 (T, J=7.1 Гц, 3h), 0.92 (dd, j=8.6, 7.4 Гц, 2h), -0.11 (s, 9Н).

Синтез 5l: етил 5-(азетидин-3-іл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія А: етил 5-{1-[(трет-бутокси)карбоніл]азетидин-3-іл}-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 4а (401 мг, 0,98 ммоль, 2 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали продукт Синтезу 3zb (168 мг, 0,49 ммоль, 1 екв.), N,N-діізопропілетиламін (0,24 мл, 1,48 ммоль, 3 екв.), карбонат цезію (481 мг, 1,48 ммоль, 3 екв.) і ксантфос (56,9 мг, 0,1 ммоль, 0,2 екв.), і суміш барботували азотом (10 хв). Додавали тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (45,1 мг, 0,05 ммоль, 0,1 екв.), і суміш нагрівали за 120 °С протягом 2 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, потім промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (99 мг, 0,14 ммоль, 28 %).

РХ/МС ($C_{33}H_{45}N_7O_5SiS_2$) 712 $[M+H]^+$; RT 1.52 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.90 - 7.81 (m, 1Н), 7.70 (d, J=1.1 Гц, 1Н), 7.52 - 7.39 (m, 2h), 7.29 - 7.21 (m, 1Н), 5.87 (s, 2Н), 4.59 (tt, J=8.6, 6.0 Гц, 1h), 4.37 (t, J=8.6 Гц, 2h), 4.29 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.89 (t, j=7.3 Гц, 2h), 3.79 (s, 3h), 3.76 - 3.68 (m, 2h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3Н), 1.43 (s, 9Н), 1.32 (T, J=7.1 Гц, 3h), 0.99 - 0.83 (m, 2h), -0.11 (s, 9Н).

Стадія В: етил 5-(азетидин-3-іл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії А (78 мг, 0,11 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (6 мл), охолодженому на бані з льодом, повільно додавали трифтороцтову кислоту (0,5 мл, 6,71 ммоль, 61,2 екв.), і суміш перемішували за 0 °С протягом 5 год. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію, потім екстрагували дихлорметаном, промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (29,6 мг, 0,05 ммоль, 44 %).

РХ/МС ($C_{28}H_{37}N_7O_3SiS_2$) 612 $[M+H]^+$; RT 1.18 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.83 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2h), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.76 (P, J=8.2 Гц, 1h), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.17 (t, j=9.0 Гц, 2H), 3.91 (T, J=8.5 Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3H), 0.98 - 0.87 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

Синтез 5m: етил 5-[(1E)-3-гідрокси-2-метилпроп-1-ен-1-іл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: трет-бутилдиметил (проп-2-ін-1-ілокси)силан

До охолодженого розчину пропаргілового спирту (5,21 мл, 89,2 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (250 мл) додавали імідазол (8,84 мл, 134 ммоль, 1,5 екв.) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (20,2 г, 134 ммоль, 1,5 екв.), і суміш перемішували за 0 °C протягом 90 хв. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином хлориду амонію, шари розділяли (ПТФЕ-фазорозділювач), і органічну фазу концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 220 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 10 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (4,07 г, 23,9 ммоль, 27 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 4.28 (d, J=2.4 Гц, 2h), 3.37 (t, J=2.4 Гц, 1h), 0.86 (s, 9H), 0.08 (s, 6h).

Стадія B: трет-бутилдиметил{[(2E)-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)проп-2-ен-1-іл]окси}силан

У висушену в сушильній шафі колбу завантажували хлорид міді (I) (237 мг, 2,39 ммоль, 0,1 екв.), ксантфос (1,38 г, 2,39 ммоль, 0,1 екв.), біс(пінаколато) дибор (6,67 г, 26,3 ммоль, 1,1 екв.) і тетрагідрофуран (17 мл), і суміш барботували азотом (10 хв). Додавали розчин 2-метилпропан-2-олату натрію (2,53 г, 26,3 ммоль, 1,1 екв.) в тетрагідрофурані (14 мл), і суміш перемішували протягом 5 хв. Додавали розчин продукту зі Стадії A (4,07 г, 23,9 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (14 мл) з подальшим додаванням метилйодиду (5,95 мл, 95,6 ммоль, 4 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 5 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (616 мг, 1,97 ммоль, 8 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 5.34 - 5.30 (m, 1h), 4.04-3.97 (m, 2h), 1.83 (s, 3h), 1.23-1.16 (m, 12h), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6h).

Стадія C: етил 5-[(1E)-3-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]-2-метилпроп-1-ен-1-іл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 11e (224 мг, 0,33 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (7,5 мл) додавали продукт зі Стадії B (123 мг, 0,39 ммоль, 1,2 екв.) з подальшим додаванням води (2,5 мл) і карбонату калію (136 мг, 0,98 ммоль, 3 екв.). Суміш барботували азотом(10 хв), після чого додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (24 мг, 0,03 ммоль, 0,1 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і соляним розчином, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 40 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (192 мг, 0,26 ммоль, 79 %).

РХ/МС ($C_{35}H_{52}N_6O_4Si_2S_2$) 741 $[M+H]^+$; RT 1.58 (PXMC-V-B2)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86-7.79 (m, 1H), 7.70 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 2h), 5.86 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.79 (s, 3h), 3.76-3.67 (m, 2h), 2.46 (s, 3h), 1.93 (s, 3h), 1.30 (t, 3h), 0.93 (s, 9H), 0.91 - 0.83 (m, 2h), 0.11 (s, 6h), -0.12 (s, 9H).

Стадія D: етил 5-[(1E)-3-гідрокси-2-метилпроп-1-ен-1-іл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії C (192 мг, 0,26 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (6 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1M у тетрагідрофурані; 0,39 мл, 0,39 ммоль, 1,5 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 2 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії

(CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (160 мг, 0,26 ммоль, 99 %).

PX/MC ($C_{29}H_{38}N_6O_4SiS_2$) 627 $[M+H]^+$; RT 2.71 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86-7.80 (m, 1H), 7.70 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.49-7.39 (m, 2h), 7.28-7.21 (m, 2h), 5.86 (s, 2H), 5.12 (t, J=5.7 Гц, 1h), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 2h), 3.81 (s, 3h), 3.77-3.67 (m, 2h), 2.46 (d, j=6.8 Гц, 3h), 1.94 (s, 3h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.97-0.89 (m, 2h), -0.12 (s, 9H).

Синтез 6a: трет-бутил N-[3-(3-фтор-4-гідроксифеніл)проп-2-ініл]-N-метилкарбамат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Соногашіри починаючи з 10,00 г 2-фтор-4-йодфенолу (42,0 ммоль, 1 екв.) як підходящого фенолу і 10,67 г трет- бутил N-метил-N-проп-2-інілкарбамату (63,1 ммоль, 1,5 екв.) як алкінного реагенту, отримували 10,8 г (92 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 10.32 (s, 1 H), 7.22 (brd, 1H), 7.08 (dm, 1H), 6.92 (dd, 1h), 4.21 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 150.8, 146.4, 129.0, 119.6, 118.4, 113.2, 84.4, 82.7, 38.5, 33.8, 28.5; MCBP-Epi (m/z): $[M-C_4H_8+H]^+$, розраховано для $C_{11}H_{11}FNO_3$: 224.0717, знайдено: 224.0720.

Синтез 6b: 4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенол

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Соногашіри починаючи з 10,00 г 2-фтор-4-йодфенолу (42,0 ммоль, 1 екв.) як підходящого фенолу і 5,24 г N,N-диметилпроп-2-ін-1-аміну (63 ммоль, 1,5 екв.) як алкінного реагенту, отримували 7,30 г (90 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.20 (dd, 1H), 7.07 (dm, 1H), 6.91 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.21 (m, 3h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 150.9, 146.2, 128.9, 119.5, 118.4, 113.6, 84.5, 84.2, 48.2, 44.3; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{11}H_{13}FNO$: 194.0976, знайдено: 194.0981.

Синтез 6c: 2-фтор-4-(3-піролідин-1-ілпроп-1-ініл)фенол

Стадія A: 3-(3-фтор-4-триізопропілсилілоксифеніл)проп-2-ін-1-ол

У 500 мл висушену в сушильній шафі одногорлу, круглодонну колбу, оснащену якорем магнітної мішалки з ПТФЕ-покриттям, завантажували 4,76 г 2-фтор-4-йодфенолу (20 ммоль, 1 екв.) і 3,96 г $K_2CO_3$ (40 ммоль, 2 екв.), і потім додавали 100 мл сухого MeCN. До отриманої в результаті суміші за к. т. під час перемішування, приблизного до інтенсивного, краплинами додавали 5,13 мл TIPSCl (4,62 г, 24 ммоль, 1,2 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв, під час чого реакція досягла стану повного перетворення. Реакційну суміш фільтрували через набивання целіту для видалення твердих частинок, потім до фільтрату додавали 2,33 мл проп-2-ін-1-олу (2,24 г, 40 ммоль, 2 екв.) і 20 мл DIPA, і через газовпускний патрубок створювали атмосферу азоту. Після додавання 702 мг $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1 ммоль, 0,05 екв.) і 190 мг CuI (1 ммоль, 0,05 екв.) отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв, під час чого реакція досягла стану повного перетворення. До реакційної суміші додавали целіт, а леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Потім сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 5,2 г (81 %) цільового продукту у вигляді коричневої олії.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.26 (dd, 1H), 7.14 (dm, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.27 (d, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.03 (d, 18h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 153.3, 144.1, 128.8, 122.3, 119.6, 116.5, 89.8, 82.8, 49.8, 17.9, 12.5; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{18}H_{28}FO_2Si$: 323.1837, знайдено: 323.1832.

Стадія B: [2-фтор-4-(3-піролідин-1-ілпроп-1-ініл)фенокси]-триізопропілсилан

Використовуючи Загальну методику алкілування утвореною in situ йодовмісною сполукою, починаючи з 322 мг продукту зі Стадії A (1 ммоль, 1 екв.) як підходящого спирту і 355 мг піролідину (5 ммоль, 5 екв.), отримували 130 мг (34 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.29 (dd, 1H), 7.14 (dm, 1H), 6.97 (t, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.55 (m, 4H), 1.71 (m, 4H), 1.25 (m, 3H), 1.05 (d, 18h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 153.2, 144.0, 129.0, 122.3, 119.8, 116.6, 86.2, 83.2, 52.3, 43.3, 23.8, 18.0, 12.5; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{22}H_{35}FNOSi$: 376.2466, знайдено: 376.2456.

Стадія C: 2-фтор-4-(3-піролідин-1-ілпроп-1-ініл)фенол

У 4 мл висушену в сушильній шафі посудину, оснащену якорем магнітної мішалки з ПТФЕ-покриттям, завантажували 83 мг продукту зі Стадії B (0,221 ммоль, 1 екв.) і 1,1 мл сухого ТГФ, потім за к. т. краплинами додавали 265 мкл TBAF (1 М в ТГФ, 225,9 мг, 0,2652 ммоль, 1,2 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували за к. т. протягом 15 хв, під час чого реакція досягла стану повного перетворення. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання 200 мкл конц.

розчину $NH_4Cl$, і потім до реакційної суміші додавали целіт, а леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Потім сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH (1,2 % $NH_3$) як елюенти з отриманням 43 мг (88 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 10.30 (brs, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.04 (dm, 1H), 6.88 (t, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.54 (m, 4H), 1.70 (m, 4h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 151.1, 146.8, 128.9, 119.4, 118.5, 113.1, 84.8, 83.8, 52.3, 43.4, 23.8; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{13}H_{15}FNO$: 220.1132, знайдено: 220.1129.

Синтез 6d: 2-фтор-4-[3-(1-піперидил)проп-1-ініл]фенол

Стадія A: [2-фтор-4-[3-(1-піперидил)проп-1-ініл]фенокси] - триізопропілсилан

Використовуючи Загальну методику алкілування утвореною in situ йодовмісною сполукою, починаючи з 322 мг продукту Синтезу 6c, Стадія A (1 ммоль, 1 екв.), як підходящого спирту і 425 мг піперидину (5 ммоль, 5 екв.), отримували 250 мг (64 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.3 (dd, 1h), 7.15 (dm, 1h), 6.98 (t, 1h), 3.42 (s, 2h), 2.46 (br., 4H), 1.51 (m, 4H), 1.37 (br., 2H), 1.26 (m, 3H), 1.05 (d, 18H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 153.2, 144.0, 129.0, 122.3, 119.8, 116.6, 85.9, 83.8, 53.1, 48.0, 25.9, 24.0, 18.0, 12.5; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{23}H_{37}FNOSi$: 390.2622, знайдено: 390.2608.

Стадія B: 2-фтор-4-[3-(1-піперидил)проп-1-ініл]фенол

У 4 мл висушену в сушильній шафі посудину, оснащену якорем магнітної мішалки з ПТФЕ-покриттям, завантажували 272 мг продукту зі Стадії A (0,69 ммоль, 1 екв.), розчиненого в 3,5 мл сухого ТГФ, і потім за к. т. краплинами додавали 698 мкл TBAF (1 М в ТГФ, 0,69 ммоль, 1 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували за к. т. протягом 15 хв, під час чого реакція досягла стану повного перетворення. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання 200 мкл конц. розчину $NH_4Cl$, і потім до реакційної суміші додавали целіт, а леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Потім сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH (1,2 % $NH_3$) як елюенти з отриманням 143 мг (87 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 10.27 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.07 (dm, 1H), 6.90 (t, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.44 (br, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.37 (br, 2h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 150.9, 146.1, 128.9, 119.5, 118.4, 113.7, 84.7, 84.2, 53.1, 48.0, 25.9, 24.1; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{14}H_{17}FNO$: 234.1289, знайдено: 234.1292.

Синтез 6e: 2-фтор-4-(3-морфолінопроп-1-ініл)фенол

Стадія A: [2-фтор-4-(3-морфолінопроп-1-ініл)фенокси]-триізопропілсилан

Використовуючи Загальну методику алкілування утвореною in situ йодовмісною сполукою, починаючи з 322 мг продукту Синтезу 6c, Стадія A (1 ммоль, 1 екв.), як підходящого спирту і 435 мг морфоліну (5 ммоль, 5 екв.), отримували 160 мг (41 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.32 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 3.6 (t, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.49 (t, 4H), 1.25 (m, 3H), 1.05 (d, 18h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 153.3, 144.1, 129.0, 122.3, 119.8, 116.4, 85.3, 84.1, 66.6, 52.3, 47.5, 18.0, 12.5; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{22}H_{35}FNO_2Si$: 392.2415, знайдено: 392.2408.

Стадія B: 2-фтор-4-(3-морфолінопроп-1-ініл)фенол

У 4 мл висушену в сушильній шафі посудину, оснащену якорем магнітної мішалки з ПТФЕ-покриттям, завантажували 220 мг продукту зі Стадії A (0,56 ммоль, 1 екв.), розчиненого в 3,0 мл сухого ТГФ, і потім за к. т. краплинами додавали 525 мкл TBAF (1 М в ТГФ, 0,52 ммоль, 1 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували за к. т. протягом 15 хв, під час чого реакція досягла стану повного перетворення. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання 200 мкл конц. розчину $NH_4Cl$, і потім до реакційної суміші додавали целіт, а леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH (1,2 % $NH_3$) як елюенти з отриманням 120 мг (91 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 10.28 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.08 (dm, 1H), 6.91 (dd, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.48 (m, 4h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 150.8, 146.2, 128.9, 119.5, 118.4, 113.6, 84.6, 84.1, 66.5, 52.2, 47.5; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{13}H_{15}FNO_2$: 236.1081, знайдено: 236.1082.

Синтез 6f: 4-[3-(диметиламіно)бут-1-ініл]-2-фторфенол

Стадія A: 4-(3-фтор-4-триізопропілсилілоксифеніл)бут-3-ін-2-ол

Висушену в сушильній шафі одногорлу, круглодонну колбу об'ємом 500 мл оснащували якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ. У неї завантажували 4,76 г 2-фтор-4-йодфенолу (20 ммоль, 1 екв.) і 3,96 г $K_2CO_3$ (40 ммоль, 2 екв.), і потім додавали 100 мл сухого MeCN. До отриманої в результаті суміші за к. т. під час перемішування, приблизного до інтенсивного,

краплинами додавали 5,13 мл TIPSCl (4,62 г, 24 ммоль, 1,2 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв, під час чого реакція досягла стану повного перетворення. Реакційну суміш фільтрували через набивання целіту для видалення твердих частинок, потім до фільтрату додавали 3,10 мл бут-3-ін-2-олу (2,81 г, 40 ммоль, 2 екв.) і 20 мл DIPA, і через газовпускний патрубок створювали атмосферу азоту. Після додавання 702 мг $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1 ммоль, 0,05 екв.) і 190 мг CuI (1 ммоль, 0,05 екв.) отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв, під час чого реакція досягла стану повного перетворення. До реакційної суміші додавали целіт, а леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Потім сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 6,2 г (92 %) цільового продукту у вигляді жовтої олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.26 (dd, 1H), 7.12 (dm, 1H), 6.98 (t, 1H), 5.44 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 1.36 (d, 3H), 1.24 (sp, 1H), 1.05 (d, 18h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 153.2, 144.1, 128.8, 122.3, 119.6, 116.5, 93.4, 81.4, 57.1, 25.0, 18.0, 12.5; МСВР-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{19}H_{30}FO_2Si$: 337.1994, знайдено: 337.1994.

Стадія B: 4-(3-фтор-4-триізопропілсилілоксифеніл)-N,N-диметил-бут-3-ін-2-амін

Використовуючи Загальну методику алкілування утвореною in situ йодовмісною сполукою, починаючи з 644 мг продукту зі Стадії A (2 ммоль, 1 екв.) як підходящого спирту і 5 мл N-метилметанаміна (10 ммоль, 5 екв., 2 M розчин в MeOH) отримували 360 мг (50 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.28 (dd, 1H), 7.14 (dm, 1H), 6.97 (t, 1H), 3.67 (q, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.27 (d, 3H), 1.25 (m, 3H), 1.05 (d, 18h); $^{13}$C ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м. ч. 153.1, 144.0, 129.0, 122.3, 119.8, 116.6, 88.2, 84.1, 52.3, 41.3, 20.1, 18.0, 12.5; МСВР-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{21}H_{35}FNOSi$: 364.2466, знайдено: 364.2470.

Стадія C: 4-[3-(диметиламіно)бут-1-ініл]-2-фторфенол

У 4 мл висушену в сушильній шафі посудину, оснащену якорем магнітної мішалки з ПТФЕ-покриттям, завантажували 200 мг продукту зі Стадії B (0,55 ммоль, 1 екв.), розчиненого в 3,0 мл сухого ТГФ, і потім за к. т. краплинами додавали 660 мкл TBAF (1 M в ТГФ, 0,66 ммоль, 1,1 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували за к. т. протягом 15 хв, під час чого реакція досягла стану повного перетворення. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання 200 мкл конц. розчину $NH_4Cl$, і потім до реакційної суміші додавали целіт, а леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Потім сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH (1,2 % $NH_3$) як елюенти з отриманням 80 мг (70 %) цільового продукту.

Синтез 6g і 6h: 2-фтор-4-(3-морфолінобут-1-ініл)фенол (енантіомери 1 і 2)

Стадія A: [2-фтор-4-(3-морфолінобут-1-ініл)феноксі]-триізопропілсилан

Використовуючи Загальну методику алкілування утвореною in situ йодовмісною сполукою, починаючи з 644 мг продукту зі Синтезу 6f, Стадія A (2 ммоль, 1 екв.) як підходящого спирту і 5 мл морфоліну (10 ммоль, 5 екв., 2 M розчин в MeOH) отримували 370 мг (45 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.29 (dd, 1H), 7.15 (dm, 1H), 6.98 (t, 1H), 3.69 (q, 1H), 3.60 (m, 4H), 2.6/2.45 (m+m, 4H), 1.30 (d, 3H), 1.25 (m, 3H), 1.05 (d, 18h); $^{13}$C ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м. ч. 153.2, 144.0, 129.0, 122.3, 119.8, 116.5, 88.5, 84.1, 66.7, 52.1, 49.5, 19.3, 18.0, 12.5; МСВР-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{23}H_{37}FNO_2Si$: 406.2572, знайдено: 406.2579.

Стадія B: 2-фтор-4-(3-морфолінобут-1-ініл)фенол

У 4 мл висушену в сушильній шафі посудину, оснащену якорем магнітної мішалки з ПТФЕ-покриттям, завантажували 370 мг продукту зі Стадії A (0,90 ммоль, 1 екв.), розчиненого в 3,0 мл сухого ТГФ, і потім за к. т. краплинами додавали 990 мкл TBAF (1 M в ТГФ, 0,99 ммоль, 1,1 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували за к. т. протягом 15 хв, під час чого реакція досягла стану повного перетворення. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання 200 мкл конц. розчину $NH_4Cl$, і потім до реакційної суміші додавали целіт, а леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Потім сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH (1,2 % $NH_3$) як елюенти з отриманням 150 мг (60 %) цільового продукту.

Енантіомери розділяли за допомогою хіральної хроматографії. Колонка: AD-H, елюенти: гептан/EtOH+0,1 % DEA; енантіомер, що елююється раніше, збирали як продукт Синтезу 6g з 99,8 % ее, і енантіомер, що елююється пізніше, збирали як продукт Синтезу 6h з 99,4 % ее.

Синтез 6i: 4-[1-[(диметиламіно)метил]-3-біцикло[1.1.1]пентаніл]фенол

Стадія A: 1-(4-метоксифеніл)-N,N-диметилбіцикло[1.1.1]пентан-3-карбоксамід

300 мг 1-(4-метоксифеніл)біцикло[1.1.1]пентан-3-карбонової кислоти (1,38 ммоль, 1 екв.) і

278 мг N,N-діетилетанаміну (2,75 ммоль, 2 екв.) змішували в EtOAc (3 мл/ммоль), потім у вигляді однієї порції додавали 1312 мг 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2 λ^{5},4λ^{5},6λ^{5}-триоксатрифосфінан 2,4,6-триоксиду (50 мас. % в EtOAc, 2,06 ммоль, 1,5 екв.), і суміш перемішували за к. т. протягом 40 хв. Після закінчення часу реакції додавали 1,03 мл N-метилметанаміну (2 М в MeOH, 2.06 ммоль, 1,5 екв.), і суміш перемішували за к.т. до тих пір, поки не спостерігали повного перетворення (30 хв). Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ, промивали конц. розчином $NaHCO_3$, потім органічну фазу промивали кінцем. NaCl сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували та сушили у вакуумі з отриманням 346 мг (кільк.) цільового продукту у вигляді твердої речовини персикового кольору.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.14 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.26 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 168.9, 158.6, 132.5, 127.6, 114.1, 55.5, 54.2, 42.0, 39.0, 37.4, 35.9; МСВР-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{15}H_{20}NO_2$: 246.1488, знайдено: 246.1495.

Стадія B: 1-[3-(4-метоксифеніл)-1-біцикло[1.1.1]пентаніл]-N,N-диметилметанамін

289 мг продукту зі Стадії A (1,18 ммоль, 1 екв.) розчиняли в ТГФ (5 мл/ммоль), потім за температури навколишнього середовища в атмосфері азоту додавали 2,36 мл $LiAlH_4$ (1 М в ТГФ, 2.36 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували до досягнення повного перетворення (прибл. 1 год.). Суміш охолоджували до 0 °C, потім гасили конц. розчином $NH_4Cl$. Після гасіння додавали ~5 мл води і ~10 мл EtOAc і суміш добре струшували. Додавали 2 М HCl і (кислу) водну фазу відокремлювали, а органічну фазу потім екстрагували додатковою кількістю 2 М HCl. Об'єднані водні фази підлужнювали 2 М розчином NaOH та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, концентрували та сушили у вакуумі. Отримували 219 мг (80 %) цільового продукту у вигляді в'язкої олії.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.10 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.89 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 158.4, 133.4, 127.4, 114, 60.8, 55.5, 52.9, 46.6, 41.9, 38.0; МСВР-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{15}H_{22}NO$: 232.1696, знайдено: 232.1700.

Стадія C: 4-[1-[(диметиламіно)метил]-3-біцикло[1.1.1]пентаніл]фенол

50 мг продукту зі Стадії B (0,22 ммоль, 1 екв.) розчиняли в ДХМ (5 мл/ммоль), потім в атмосфері азоту додавали 0,65 мл $BBr_3$ (1 М в ДХМ, 0,65 ммоль, 3 екв.) за 0 °C, і суміш перемішували протягом 30 хв за 0 °C і за к. т. до досягнення повного перетворення (прибл. 45 хв). Додавали ДХМ, суміш виливали в розчин $NaHCO_3$, перемішували кілька хвилин і потім доводили до нейтральної реакції за допомогою конц. розчину $NH_4Cl$. Органічну фазу відділяли та промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, концентрували та сушили у вакуумі. Отримували 47 мг (кільк.) сирого цільового продукту у вигляді в'язкої олії.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. ч. 7.07 (d, 2h), 6.81 (d, 2h), 5.18 (br. s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.17/3.16 (s+s, 6H), 2.23 (s, 6H); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ м. ч. 155.0, 131.3, 127.3, 115.4, 59.6, 54.7, 53.4, 46.0, 44.1; РХ-МС-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{14}H_{20}NO$: 218.2, знайдено: 218.2.

Синтез 6j: N,N-Диметил-3-(4-триізопропілсилілоксифеніл)проп-2-ін-1-амін

500 мг 4-йодфенолу (2,27 ммоль, 1 екв.) і 628 мг $K_2CO_3$ (4,55 ммоль, 2 екв.) змішували в ацетонітрилі (5 мл/ммоль), потім за к. т. додавали 526 мг хлор(триізопропіл)силану (2,73 ммоль, 1,2 екв.), і суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через набивання целіту, потім додавали 236 мг N,N-диметилпроп-2-ін-1-аміну (2,84 ммоль, 1,25 екв.), 50 мг Pd$(PPh_3)_2Cl_2$ (0,11 ммоль, 0,05 екв.), 22 мг CuI (0,11 ммоль, 0,05 екв.) і 2,27 мл N-ізопропілпропан-2-аміну (1 мл/ммоль), і потім суміш перемішували за 50 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували на целіті та очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 449 мг (60 %) цільового продукту у вигляді жовтої олії.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.32 (dm, 2H), 6.84 (dm, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.24 (m, 3H), 1.06 (d, 18h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) 156, 133.5, 120.3, 116, 85.1/84.5, 44.3, 18.3, 12.4; МСВР-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{20}H_{34}NOSi$: 332.2404, знайдено: 332.2405.

Синтез 6K: 2-фтор-4-{3-[(4-метоксифеніл)метокси]проп-1-ін-1-іл}фенол

Стадія A: 4-бром-2-фторфенілацетат

До розчину 4-бром-2-фторфенолу (2,29 мл, 20,9 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (60 мл) додавали 4-(диметиламіно)піридин (5,12 г, 41,9 ммоль, 2 екв.) і ангідрид оцтової кислоти (4,94 мл, 52,4 ммоль, 2,5 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували, потім розподіляли між дихлорметаном і водою, промивали соляним розчином, розділяли (фазорозділювач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г

силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 10 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (5,1 г, 21,9 ммоль, > 100 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.75 (dd, J=10.0, 2.3 Гц, 1h), 7.48 (ddd, J=8.6, 2.3, 1.3 Гц, 1h), 7.30 (t, J=8.5 Гц, 1h), 2.41 (s, 3h).

Стадія B: 1-метокси-4-[(проп-2-ін-1-ілокси)метил]бензол

До перемішаної суспензії гідриду натрію (60 % дисперсія; 856 мг, 21,4 ммоль, 1,2 екв.) в тетрагідрофурані (25 мл), охолодженої до 0 °C, додавали розчин пропаргілового спирту (1,04 мл, 17,8 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (10 мл) з подальшим додаванням 1-(бромметил)-4-метоксибензолу (3,09 мл, 21,4 ммоль, 1,2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 18 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином хлориду амонію, а органічну фазу сушили (сульфат магнію), фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 10 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (2,44 г, 13,9 ммоль, 78 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.31 - 7.18 (m, 2h), 6.97 - 6.86 (m, 2h), 4.44 (s, 2h), 4.13 (D, J=2.4 Гц, 2h), 3.75 (s, 3h), 3.48 (t, J=2.4 Гц, 1h).

Стадія C: 2-фтор-4-{3-[(4-метоксифеніл)метокси]проп-1-ін-1-іл}феніл ацетат

У висушену в сушильній шафі пробірку високого тиску завантажували продукт зі Стадії A (1,68 г, 7,23 ммоль, 1 екв.), триетиламін (18 мл), продукт зі Стадії B (1,91 г, 10,8 ммоль, 1,5 екв.), йодид міді (I) (275 мг, 1,45 ммоль, 0,2 екв.) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (835 мг, 0,72 ммоль, 0,1 екв.), і суміш барботували азотом (10 хв), після чого пробірку закупорювали та нагрівали за 90 °C протягом 4 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між дихлорметаном і соляним розчином, а органічну фазу відокремлювали, сушили (ПТФЕ-фазорозділювач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 30 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді помаранчевої твердої речовини (2,11 г, 6,43 ммоль, 89 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.55 (dd, J=11.1, 1.7 Гц, 1h), 7.44 - 7.28 (m, 4h), 6.96 - 6.91 (m, 2h), 4.53 (s, 2h), 4.39 (s, 2h), 3.76 (s, 3h), 2.34 (s, 3h).

Стадія D: 2-фтор-4-{3-[(4-метоксифеніл)метокси]проп-1-ін-1-іл}фенол

До розчину продукту зі Стадії C (200 мг, 0,61 ммоль, 1 екв.) у метанолі (15 мл) додавали карбонат калію (253 мг, 1,83 ммоль, 3 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розподіляли між дихлорметаном і розведеним водним розчином хлороводневої кислоти, а органічну фазу відокремлювали (ПТФЕ фазорозділювач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 40 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (128 мг, 0,45 ммоль, 73 %).

РХ/МС ($C_{17}H_{15}FO_3$) 285 $[M-H]^-$; RT 2.09 (РХМС-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.37 (s, 1h), 7.32 - 7.24 (m, 3h), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 3h), 4.50 (s, 2h), 4.34 (s, 2h), 3.75 (s, 3h).

Синтез 7c: 3,6-дихлор-4-(пропан-2-іл)піридазин

3,6-дихлорпіридазин (5 г, 33,6 ммоль, 1 екв.), нітрат срібла (5,7 г, 33,6 ммоль, 1 екв.) та ізомасляну кислоту (2,96 г, 33,6 ммоль, 1 екв.) суспендували у воді (100 мл). Суміш нагрівали до 50 °C і додавали сірчану кислоту (9,88 г, 101 ммоль, 3 екв.). Суміш нагрівали до 60 °C і краплинами додавали 1,6 М водний розчин персульфату амонію (62,9 мл, 101 ммоль, 3 екв.), і реакційну суміш нагрівали за 70 °C протягом 30 хв. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім охолоджували до 0 °C і повільно нейтралізували концентрованим розчином гідроксиду амонію до pH 7 і потім pH доводили до 8-9. Утворювався жовтий осад, який фільтрували та промивали водою та етилацетатом з отриманням білої твердої речовини. Фільтрати об'єднували, шари розділяли, а водну фазу екстрагували етилацетатом (100 мл). Об'єднану органіку промивали соляним розчином (100 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі з отриманням жовтої олії. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 5 % етилацетату в гептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді безбарвної олії (4,61 г, 24,1 ммоль, 72 %).

РХ/МС ($C_7H_8Cl_2N_2$) 191 $[M+H]^+$; RT 1.11 (РХМС-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.00 (d, J=0.6 Гц, 1h), 3.16 (h, 1h), 1.26 (d, J=6.8 Гц, 6h).

Синтез 7e: 3,6-дихлор-4-метил-5-(пропан-2-іл)піридазин

Суспензію 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (0,5 г, 3,07 ммоль, 1 екв.), ізомасляної кислоти (0,28 мл, 3,07 ммоль, 1 екв.) і нітрату срібла (0,52 г, 3,07 ммоль, 1 екв.) у воді (10 мл) нагрівали до 50 °C. Додавали сірчану кислоту (0,49 мл, 9,2 ммоль, 3 екв.) і суміш нагрівали до 60 °C. Краплинами додавали 1,6 М водний розчин персульфату амонію (5,75 мл, 9,2 ммоль, 3 екв.), і суміш перемішували протягом 30 хв, потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища. Виконання нейтралізації гідроксидом амонію, фільтрування через целіт, і елюювання етилацетатом призводило до отримання двофазної суміші. Шари розділяли, водну фазу екстрагували етилацетатом і об'єднану органіку сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 15 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (476 мг, 2,32 ммоль, 76 %).

РХ/МС ($C_8H_{10}Cl_2N_2$) 205 $[M+H]^+$; RT 1.15 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 3.57 (hept, J=7.2 Гц, 1h), 2.49 (s, 3h), 1.35 (d, J=7.2 Гц, 6h).

Синтез 7f: 3,6-дихлор-4-етил-5-метилпіридазин

До перемішаної суспензії 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (5 г, 30,7 ммоль, 1 екв.) і пропіонової кислоти (2,75 мл, 36,8 ммоль, 1,2 екв.) у воді (100 мл) додавали нітрат срібла (5,21 г, 30,7 ммоль, 1 екв.), і суміш нагрівали до 50 °C. Краплинами додавали сірчану кислоту (4,91 мл, 92 ммоль, 3 екв.) і реакційну суміш нагрівали до 60 °C. Потім краплинами додавали 1.6 М водний розчин персульфату амонію (57,5 мл, 92 ммоль, 3 екв.) протягом 20 хв. Реакційну суміш нагрівали до 70 °C протягом 30 хв і потім залишали охолодитися до температури навколишнього середовища. Суміш підлужнювали до pH 8, використовуючи конц. розчин гідроксиду амонію, і продукт екстрагували етилацетатом (100 мл x 2). Об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 120 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 25 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (4,11 мг, 21,5 ммоль, 70 %).

РХ/МС ($C_7H_8Cl_2N_2$) 191 $[M+H]^+$; RT 2.17 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 2.82 (q, J=7.6 Гц, 2h), 2.44 (s, 3h), 1.13 (t, J=7.6 Гц, 3h).

Синтез 7g: 4-[(бензилокси)метил]-3,6-дихлор-5-метилпіридазин

До суспензії 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (5,1 г, 30,7 ммоль, 1 екв.) і бензилоксиоцтової кислоти (5,61 г, 33,7 ммоль, 1.1 екв.) у воді (100 мл) додавали нітрат срібла (5,21 г, 30,7 ммоль, 1 екв.) і суміш нагрівали до 50 °C. Додавали сірчану кислоту (4,91 мл, 92 ммоль, 3 екв.) і суміш нагрівали до 60 °C. Краплинами додавали 1,6 М водний розчин персульфату амонію (57,5 мл, 92 ммоль, 3 екв.) і реакційну суміш нагрівали за 70 °C протягом 30 хв. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та підлужнювали до pH 8 конц. водним розчином гідроксиду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом (2 × 150 мл), і об'єднану органіку промивали соляним розчином (200 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 120 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 25 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої олії (4,67 г, 16,5 ммоль, 54 %).

РХ/МС ($C_{13}H_{12}Cl_2N_2O$) 283 $[M+H]^+$; RT 1.26 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.42 - 7.27 (m, 5h), 4.71 (s, 2h), 4.60 (s, 2h), 2.46 (s, 3h).

Синтез 7h: 3,6-дихлор-4-циклопропіл-5-метилпіридазин

До суспензії 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (4,88 г, 29,9 ммоль, 1 екв.) і циклоролпанкарбонової кислоти (2,63 мл, 32,9 ммоль, 1.1 екв.) у воді (100 мл) додавали нітрат срібла (5,09 г, 29,9 ммоль, 1 екв.) і суміш нагрівали до 50 °C. До суміші додавали сірчану кислоту (4,79 мл, 89,8 ммоль, 3 екв.) і суміш нагрівали до 60 °C. Краплинами протягом 20 хв додавали 1.6 М водний розчин персульфату амонію (56,1 мл, 89,8 ммоль, 3 екв.) і потім суміш нагрівали до 70 °C і перемішували протягом 30 хв. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та підлужнювали до pH 8 конц. розчином гідроксиду амонію. Продукт екстрагували в органічну фазу, використовуючи етилацетат (2 × 200 мл), і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 120 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 30 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (3,99 г, 19,7 ммоль, 66 %).

РХ/МС ($C_8H_8Cl_2N_2$) 203 $[M+H]^+$; RT 1.09 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 2.49 (d, J=0.9 Гц, 3h), 1.98 - 1.88 (m, 1h), 1.26-1.11 (m, 2h), 0.78-0.67 (m, 2h).

Синтез 7l: 3,6-дихлор-4-циклопропілпіридазин

До суспензії 3,6-дихлорпіридазину (2 г, 13,4 ммоль, 1 екв.) і циклопропанкарбонової кислоти (1,07 мл, 13,4 ммоль, 1 екв.) у воді (85 мл) додавали нітрат срібла (2,28 г, 13,4 ммоль, 1 екв.) і суміш нагрівали до 50 °С. Додавали сірчану кислоту (2,15 мл, 40,3 ммоль, 3 екв.) і суміш нагрівали до 60 °С. Краплинами протягом 15 хв додавали 1,6 М водний розчин персульфату амонію (25,2 мл, 40,3 ммоль, 3 екв.) і реакційну суміш потім нагрівали за 70 °С протягом 30 хв. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та підлужнювали до pH 10 конц. розчином гідроксиду амонію. Продукт екстрагували в етилацетат (2 × 150 мл), і екстракти промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 20 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (985 мг, 5,21 ммоль, 39 %).

РХ/МС ($C_7H_6Cl_2N_2$) 189 $[M+H]^+$; RT 1.00 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.61 (d, J=0.6 Гц, 1h), 2.19 - 2.09 (m, 1h), 1.25 - 1.19 (m, 2h), 1.08 - 1.03 (m, 2h).

Синтез 7m: 4-[3-(бензилокси)пропіл]-3,6-дихлор-5-метилпіридазин

Стадія А: [(пент-4-ін-1-ілокси)метил]бензол

У висушену в сушильній шафі колбу завантажували 4-пентин-1-ол (5,53 мл, 59,4 ммоль, 1 екв.) і тетрагідрофуран (50 мл) і розчин охолоджували до 0 °С. Порціями додавали гідрид натрію (60 %; 2?85 г, 119 ммоль, 2 екв.), і реакційній суміші давали перемішуватися протягом 30 хв за 0 °С. Краплинами додавали бензилбромід (7,42 мл, 62,4 ммоль, 1,05 екв.), і реакційній суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і гасили за допомогою додавання насиченого водного розчину хлориду амонію (20 мл). Додавали воду (20 мл) і шари розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл), і об'єднану органіку промивали соляним розчином (50 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 120 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 10 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої олії (8,93 г, 51,3 ммоль, 86 %).

РХ/МС ($C_{12}H_{14}O$) 175 $[M+H]^+$; RT 1.25 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.42-7.21 (m, 5H), 4.52 (s, 2h), 3.57 (t, J=6.2 Гц, 2h), 2.32 (td, J=7.1, 2.7 Гц, 2h), 1.94 (t, J=2.7 Гц, 1h), 1.84 (tt, J=7.1, 6.2 Гц, 2h).

Стадія В: [(гекс-4-ін-1-ілокси)метил] бензол

У висушену в сушильній шафі колбу в атмосфері азоту завантажували розчин продукту зі Стадії А (3,9 г, 22,4 ммоль, 1 екв.) в тетрагідрофурані (30 мл). Реакційну суміш охолоджували до –78 °С, і протягом 30 хв додавали п-бутиллітій (2,2 М в гексані; 12,2 мл, 26,9 ммоль, 1,2 екв.), і суміш перемішували за –78 °С протягом 1 год. Краплинами додавали йодметан (2,09 мл, 33,6 ммоль, 1,5 екв.), і отриманій в результаті суміші давали нагрітися до 0 °С протягом 2 год. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання насиченого водного розчину хлориду амонію (20 мл), потім розбавляли водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти послідовно промивали 2М водним розчином тіосульфату натрію (50 мл) і соляним розчином (50 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 10 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді солом'яно жовтої рідини (3,61 г, 19,2 ммоль, 86 %).

РХ/МС ($C_{13}H_{16}O$) без іонізації; RT 1.15 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.43 - 7.19 (m, 5h), 4.46 (s, 2h), 3.48 (t, J=6.3 Гц, 2h), 2.23 - 2.14 (m, 2h), 1.72 (t, 3h), 1.71 - 1.62 (m, 2h).

Стадія С: 4-[3-(бензилокси)пропіл]-3,6-дихлор-5-метилпіридазин

Розчин дихлор-1,2,4,5-тетразину (2,5 г, 16,6 ммоль, 1 екв.) і продукту зі Стадії В (3,74 г, 19,9 ммоль, 1,2 екв.) в толуолі (15 мл) нагрівали в запаяній трубці за 160 °С протягом 20 год. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 35 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді помаранчевої олії (3,06 г, 9,83 ммоль, 62 %).

РХ/МС ($C_{15}H_{16}Cl_2N_2O$) 311 $[M+H]^+$; RT 1.35 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.47 - 7.14 (m, 5h), 4.48 (s, 2h), 3.53 (t, J=5.9 Гц, 2h), 2.96 - 2.81 (m, 2h), 2.42 (s, 3h), 1.87 - 1.72 (m, 2h).

Синтез 8ca і 8cb: 6-хлор-5-(пропан-2-іл)піридазин-3-амін і 6-хлор-4-(пропан-2-іл)піридазин-3-амін

Продукт Синтезу 7c (3,61 г, 18,9 ммоль, 1 екв.) суспендували в аміачній воді (20 мл) і нагрівали за 150 °С протягом 4 год. під мікрохвильовим опроміненням. Тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали водою та сушили з отриманням 6-хлор-5-(пропан-2-іл)піридазин-3-аміну (2,06 г, 12 ммоль, 64 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини [~ 9:1 суміш з іншим регіоізомером] (продукт Синтезу 8ca).

РХ/МС ($C_7H_{10}ClN_3$) 172 $[M+H]^+$; RT 0.81 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 6.76 (d, J=0.7 Гц, 1h), 6.51 (s, 2h), 3.06-2.82 (m, 1h), 1.18 (d, 6h).

Фільтрат концентрували у вакуумі, сирий твердий залишок екстрагували дихлорметаном, фільтрували та упарювали з отриманням 6-хлор-4-ізопропілпіридазин-3-аміну (447 мг, 2,6 ммоль, 14 %) у вигляді жовтої олії [~ 7:3 суміш з іншим регіоізомером] (продукт Синтезу 8cb).

РХ/МС ($C_7H_{10}ClN_3$) 172 $[M+H]^+$; RT 0.79 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.23 (s, 1h), 6.53 (s, 2h), 2.95-2.80 (m, 1h), 1.15 (d, 6h).

Синтез 8d: 6-хлор-5-метилпіридазин-3-амін і 6-хлор-4-метилпіридазин-3-амін

Суспензію 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (2 г, 12,3 ммоль, 1 екв.) в аміачній воді (40 мл) нагрівали в реакторі високого тиску за 150 °С протягом 6 год., і потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища. Отриманий в результаті осад відфільтровували, промивали водою (10 мл) і сушили з отриманням цільового продукту у вигляді тонких коричневих голок (1,31 г, 0,01 моль, 74 %) [співвідношення регіоізомерів ~ 6:4]. Суміш ізомерів використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХ/МС ($C_5H_6ClN_3$) без іонізації; RT 0.28 (РХМС-V-B1)

Синтез 8e: 6-хлор-4-метил-5-(пропан-2-іл)піридазин-3-амін і 6-хлор-5-метил-4-(пропан-2-іл)піридазин-3-амін

Продукт Синтезу 7e (480 мг, 2,34 ммоль, 1 екв.) вводили в реакційну посудину високого тиску. Додавали аміачну воду (15 мл), посудину закупорювали, f суміш перемішували за 160 °С протягом 6 год. Потім реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, посудину відкривали та реакційну суміш концентрували у вакуумі, суміш ізомерів використовували на наступній стадії без очищення.

РХ/МС ($C_8H_{12}ClN_3$) 186 $[M+H]^+$; RT 0.88 (РХМС-V-B1)

Синтез 8f: 6-хлор-5-етил-4-метилпіридазин-3-амін і 6-хлор-4-етил-5-метилпіридазин-3-амін

Суспензію продукту Синтезу 7f (4 г, 21 ммоль, 1 екв.) в аміачній воді (15 мл) перемішували за 160 °С в закупореній колбі протягом 24 год. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та спостерігали осадження коричневого твердої речовини. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, промивали водою та сушили у вакуумі з отриманням цільових продуктів у вигляді коричневої твердої речовини (1,4 г, 8,16 ммоль, 39 %) [2:1]. Суміш ізомерів використовували на наступній стадії без очищення.

РХ/МС ($C_7H_{10}ClN_3$) 172 $[M+H]^+$; RT 1.53 (РХМС-V-C)

Синтез 8g: 5-[(бензилокси)метил]-6-хлор-4-метилпіридазин-3-амін і 4-[(бензилокси)метил]-6-хлор-5-метилпіридазин-3-амін

Продукт синтезу 7g (600 мг, 2,12 ммоль, 1 екв.) суспендували у вигляді олії в аміачній воді (7 мл) і нагрівали за 160 °С протягом 5 год. в запаяній трубці. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та спостерігали осадження коричневого твердої речовини. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, промивали водою та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту (455 мг, 1,73 ммоль, 81 %) у вигляді суміші двох регіоізомерів, яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

РХ/МС ($C_{13}H_{14}ClN_3O$) 264 $[M+H]^+$; RT 1.02 (РХМС-V-B1)

Синтез 8ha і 8hb: 6-хлор-5-циклопропіл-4-метилпіридазин-3-амін і 6-хлор-4-циклопропіл-5-метилпіридазин-3-амін

Продукт Синтезу 7h (3,99 г, 19,7 ммоль, 1 екв.) суспендували в аміачній воді (10 мл) і нагрівали в запаяній трубці протягом 20 год. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, та осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрування та сушили з отриманням 6-хлор-5-циклопропіл-4-метилпіридазин-3-аміну (2,44 г, 13,3 ммоль, 68 %) [продукт Синтезу 8ha], який безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХ/МС ($C_8H_{10}ClN_3$) 184 $[M+H]^+$; RT 0.80 (РХМС-V-B1)

Фільтрат концентрували за зниженого тиску та потім упарювали з толуолом (х 3) для видалення залишкової води з отриманням сирої речовини (2,00 г, 10,89 ммоль, 55 %), що містить 6-хлор-4-циклопропіл-5-метилпіридазин-3-амін, який безпосередньо використовували на наступних стадіях без додаткового очищення [продукт Синтезу 8hb].

РХ/МС ($C_8H_{10}ClN_3$) 184 $[M+H]^+$; RT 0.79 (РХМС-V-B1)

Синтез 8ia і 8ib: (6-аміно-3-хлор-5-метилпіридазин-4-іл)метанол і (3-аміно-6-хлор-5-метилпіридазин-4-іл)метанол

До охолодженого розчину продукту Синтезу 8g (3,1 г, 11,8 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (100 мл) краплинами додавали розчин трихлориду бору (58,8 мл, 1 М, 0,06 моль, 5 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 - 5 °С і обережно гасили за допомогою додавання метанолу (30 мл). Додавали додаткову кількість метанолу (30 мл), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Розчинник видаляли у вакуумі, а сирий продукт очищали за допомогою автоматичної колонокової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 120 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-17,5 % метанолу в дихлорметані з отриманням цільових регіоізомерних продуктів:

(3-аміно-6-хлор-5-метилпіридазин-4-іл)метанолу у вигляді бежевого твердої речовини (0,87 г, 5,0 ммоль, 42 %) [продукт Синтезу 8ib].

РХ/МС ($C_6H_8ClN_3O$) 174 $[M+H]^+$; RT 0.26 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.13 (s, 2h), 4.57 (s, 2h), 2.40 (s, 3h).

(6-аміно-3-хлор-5-метилпіридазин-4-іл)метанолу у вигляді бежевого твердої речовини (1,38 г, 7,9 ммоль, 67 %) [продукт Синтезу 8ia].

РХ/МС ($C_6H_8ClN_3O$) 174 $[M+H]^+$; RT 0.18 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.18 (s, 2h), 4.56 (s, 2h), 2.31 (s, 3h).

Синтез 8ja: 6-хлор-5-(метоксиметил)-4-метилпіридазин-3-амін

Стадія А: 5-(бромметил)-6-хлор-4-метилпіридазин-3-амін

До суспензії продукту Синтезу 8ia (960 мг, 5,53 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (50 мл) додавали трибромід фосфору (0,62 мл, 6,34 ммоль, 1,2 екв.), і суміш перемішували протягом 1 год. за температури навколишнього середовища. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання метанолу (20 мл) та концентрували у вакуумі з отриманням твердої речовини (3,2 г). Речовину безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХ/МС ($C_6H_7BrClN_3$) 238 $[M+H]^+$; RT 0.81 (РХМС-V-B1)

Стадія В: 6-хлор-5-(метоксиметил)-4-метилпіридазин-3-амін

Розчин сирого продукту зі Стадії А (780 мг) в метанолі (10 мл) нагрівали за 120 °С протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 10 % метанолу в дихлорметані з отриманням цільового продукту у вигляді коричневої олії (323 мг, 0,90 ммоль, 66 % за обидві стадії).

РХ/МС ($C_7H_{10}ClN_3O$) 188 $[M+H]^+$; RT 0.61 (РХМС-V-B1)

Синтез 8jb: 6-хлор-4-(метоксиметил)-5-метилпіридазин-3-амін

Стадія А: 4-(бромметил)-6-хлор-5-метилпіридазин-3-амін

До суспензії продукту Синтезу 8ib (500 мг, 2,88 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (50 мл) додавали трибромід фосфору (0,32 мл, 3,46 ммоль, 1,2 екв.), і суміш перемішували протягом 1 год. за температури навколишнього середовища. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання метанолу (20 мл) і потім летку органіку видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді помаранчевої твердої речовини (695 мг, 2,94 ммоль, 100 %).

РХ/МС ($C_6H_7BrClN_3$) 238 $[M+H]^+$; RT 0.82 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.84 (br s, включно з піком води), 4.76 (s, 2h), 2.38 (s, 3h).

Стадія В: 6-хлор-4-(метоксиметил)-5-метилпіридазин-3-амін

Розчин продукту зі Стадії А (430 мг, 1,82 ммоль, 1 екв.) у метанолі (10 мл) нагрівали за 120 °С протягом 30 хв під мікрохвильовим опроміненням. Суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані з отриманням цільового продукту у вигляді пурпурної кристалічної твердої речовини (91 мг, 0,49 ммоль, 27 %).

РХ/МС ($C_7H_{10}ClN_3O$) 188 $[M+H]^+$; RT 0.70 (РХМС-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.66 (s, 2h), 4.50 (s, 2h), 3.32 (s, 3h), 2.38 (s, 3h).

Синтез 8ka: 6-хлор-5-(етоксиметил)-4-метилпіридазин-3-амін

Розчин продукту Синтезу 8ja, Стадія A (500 мг, 2,11 ммоль, 1 екв.), в етанолі (15 мл) нагрівали за 120 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 10 % метанолу в дихлорметані з отриманням цільового продукту у вигляді в'язкої олії, яка кристалізувалася під час роздряпування (136 мг, 0,67 ммоль, 32 %).

РХ/МС ($C_8H_{12}ClN_3O$) 202 $[M+H]^+$; RT 0.63 (РХМС-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 4.56 (s, 2h), 3.55 (q, J=7.0 Гц, 2h), 2.28 (s, 3h), 1.14 (t, J=7.0 Гц, 3h).

Синтез 8ma і 8mb: 5-[3-(бензилокси)пропіл]-6-хлор-4-метилпіридазин-3-амін і 4-[3-(бензилокси)пропіл]-6-хлор-5-метилпіридазин-3-амін

Продукт Синтезу 7m (3,06 г, 9,83 ммоль, 1 екв.) і аміачну воду (15 мл) нагрівали в закупореній колбі протягом 48 год. за 160 °C. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища і екстрагували дихлорметаном (2 × 100 мл). Органіку промивали соляним розчином (50 мл) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільових регіоізомерних продуктів:

5-[3-(бензилокси)пропіл]-6-хлор-4-метилпіридазин-3-аміну у вигляді бежевої твердої речовини (1,3 г, 4,46 ммоль, 45 %) [продукт Синтезу 8ma].

РХ/МС ($C_{15}H_{18}ClN_3O$) 292 $[M+H]^+$; RT 1.12 (РХМС-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.47 - 7.20 (m, 5H), 6.33 (s, 2h), 4.48 (s, 2h), 3.49 (t, J=6.0 Гц, 2h), 2.79 - 2.66 (m, 2h), 2.08 (s, 3h), 1.84 - 1.65 (m, 2h).

4-[3-(бензилокси)пропіл]-6-хлор-5-метилпіридазин-3-аміну у вигляді бежевої твердої речовини (500 мг, 1,71 ммоль, 17 %) [продукт Синтезу 8mb].

РХ/МС ($C_{15}H_{18}ClN_3O$) 292 $[M+H]^+$; RT 1.15 (РХМС-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.49 - 7.15 (m, 5H), 6.34 (s, 2h), 4.48 (s, 2h), 3.47 (t, J=6.2 Гц, 2h), 2.72 - 2.54 (m, 2h), 2.22 (s, 3h), 1.83 - 1.61 (m, 2h).

Синтез 9a: N-(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-1,3-бензотіазол-2-амін

До розчину 3-аміно-6-хлор-4,5-диметилпіридазину (450 мг, 2,86 ммоль, 1 екв.) і 2-бром-1,3-бензотіазолу (672 мг, 3,14 ммоль, 1,1 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл) порціями додавали гідрид натрію (60 % дисперсія; 457 мг, 11,42 ммоль, 4 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та потім гасили оцтовою кислотою. Суміш розбавляли етилацетатом (200 мл) і промивали водним насиченим розчином бікарбонату натрію (100 мл) і соляним розчином (100 мл). Органічний екстракт сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-3 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (673 мг, 2,32 ммоль, 81 %).

РХ/МС ($C_{13}H_{11}ClN_4S$) 291 $[M+H]^+$; RT 1.22 (РХМС-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.80 (BR s, 1h), 7.86 (d, J=7.75 Гц, 1h), 7.50 (s, 1h), 7.40 (td, J=1.28, 7.69 Гц, 1h), 7.22 (t, J=7.67 Гц, 1h), 2.37 (s, 3h), 2.33 (s, 3h).

Синтез 9b: N-(6-хлорпіридазин-3-іл)-1,3-бензотіазол-2-амін

До розчину 3-аміно-6-хлорпіридазину (2 г, 15,4 ммоль, 1 екв.) і 2-бром-1,3-бензотіазолу (3,64 г, 17., ммоль, 1,1 екв.) в 1,4-діоксані (120 мл) порціями додавали гідрид натрію (60 % дисперсія; 2,47 г, 61,8 ммоль, 4 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, і потім охолоджували на водяній бані з льодом і гасили метанолом. Видалення метанолу за допомогою ротаційного упарювання спричинювало осадження твердої речовини. Суміш охолоджували у воді з льодом, і тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, промивали охолодженим за допомогою льоду 1,4-діоксаном (100 мл) і потім діетиловим ефіром (100 мл). На закінчення тверду речовину суспендували у воді, pH доводили до 7 і тверду речовину збирали за допомогою фільтрування та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту (1,94 г, 7,38 ммоль, 48 %).

РХ/МС ($C_{11}H_7ClN_4S$) 263 $[M+H]^+$; RT 1.1 (РХМС-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.03 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.82 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.69 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.59 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 1h).

Синтез 9ca: N-[6-хлор-5-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл] - 1,3-бензотіазол-2-амін

До суспензії продукту Синтезу 8ca (2,06 г, 12 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (70 мл) додавали 2-бром-1,3-бензотіазол (2,83 г, 13,2 ммоль, 1,1 екв.) з подальшим додаванням порціями гідриду натрію (60 % дисперсія; 0,96 г, 24,01 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали за 90 °C протягом 30 хв. Потім реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, після чого суміш охолоджували у воді з льодом, гасили за допомогою додавання оцтової кислоти та концентрували у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину розтирали з водою, відфільтровували та сушили у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 120 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання твердої речовини, яку розтирали з етилацетатом, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,54 г, 5,05 ммоль, 42 %).

РХ/МС ($C_{14}H_{13}ClN_4S$) 305 $[M+H]^+$; RT 1.31 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.87 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.69 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (ddd, J=8.3, 7.2, 1.3 Гц, 1h), 7.26 (ddd, J=8.2, 7.3, 1.2 Гц, 1H), 3.25 - 3.06 (m, 1h), 1.26 (d, j=6.8 Гц, 6h).

Синтез 9cb: N-[6-хлор-4-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл]-1,3-бензотіазол-2-амін

До розчину продукту Синтезу 8cb (47 мг, 2,6 ммоль, 1 екв.) і 2-бром-1,3-бензотіазолу (669 мг, 3,13 ммоль, 1,2 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) порціями додавали гідрид натрію (60 % дисперсія; 208 мг, 5,21 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім охолоджували до 0 °C і гасили за допомогою додавання оцтової кислоти. Після упарювання залишок розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 20 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини (367 мг, 1,2 ммоль, 46 %).

РХ/МС ($C_{14}H_{13}ClN_4S$) 305 $[M+H]^+$; RT 1.35 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.64 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (br S+t, J=7.3 Гц, 2h), 7.22 (t, J=6.8 Гц, 1H), 3.49 (P, J=6.8 Гц, 1h), 1.25 (d, J=6.9 Гц, 6H).

Синтез 9da і 9db: N-(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)-1,3-бензотіазол-2-амін і N-(6-хлор-4-метилпіридазин-3-іл)-1,3-бензотіазол-2-амін

До суспензії продукту Синтезу 8d (1,31 г, 9,1 ммоль, 1 екв.) і 2-бром-1,3-бензотіазолу (2,14 г, 10,01 ммоль, 1,1 екв.) в 1,4-діоксані (50 мл) порціями додавали гідрид натрію (60 % дисперсія; 0,73 г, 18,2 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, гасили оцтовою кислотою, потім нейтралізували водним розчином бікарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (100 мл x3), і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 120 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-80 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільових продуктів:

N-(6-хлор-4-метилпіридазин-3-іл)-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді жовтої твердої речовини (140 мг, 0,51 ммоль, 5,6 %) [продукт Синтезу 9db].

РХ/МС ($C_{12}H_9ClN_4S$) 277 $[M+H]^+$; RT 1.18 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.90 (s, 1h), 7.71 (s, 1h), 7.57 (br s, 1h), 7.41 (t, J=7.5 Гц, 1h), 7.24 (t, J=7.5 Гц, 1h), 2.39 (s, 3h).

N-(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді жовтої твердої речовини (69 мг, 0,25 ммоль, 2,7 %) [продукт Синтезу 9da].

РХ/МС ($C_{12}H_9ClN_4S$) 277 $[M+H]^+$; RT 1.15 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.92 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.48 (d, J=1.2 Гц, 1h), 7.42 (ddd, J=8.2, 7.2, 1.3 Гц, 1H), 7.26 (ddd, J=8.2, 7.3, 1.2 Гц, 1h), 2.38 (d, j=1.0 Гц, 3h).

Синтез 9ea і 9eb: N-[6-хлор-4-метил-5-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл]-1,3-бензотіазол-2-амін і N-[6-хлор-5-метил-4-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл]-1,3-бензотіазол-2-амін

До суспензії продукту Синтезу 8e (434 мг, 2,34 ммоль, 1 екв.) і 2-бром-1,3-бензотіазолу (551 мг, 2,57 ммоль, 1,1 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) порціями додавали гідрид натрію (60 % дисперсія; 187 мг, 4,68 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та потім гасили оцтовою кислотою. Суміш потім розбавляли водним розчином бікарбонату натрію та

продукт екстрагували дихлорметаном. Органіку промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-30 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільових регіоізомерних продуктів:

N-[6-хлор-5-метил-4-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл]-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді жовтої твердої речовини (114 мг, 0,36 ммоль, 15 %) [продукт Синтезу 9eb].

РХ/МС ($C_{15}H_{15}ClN_4S$) 319 $[M+H]^+$; RT 1.39 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.48 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.18 (t, J=7.5 Гц, 1h), 3.76 - 3.58 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (d, j=7.0 Гц, 6h).

N-[6-хлор-4-метил-5-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл]-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді помаранчевої твердої речовини (300 мг, 0,94 ммоль, 40 %) [продукт Синтезу 9ea].

РХ/МС ($C_{15}H_{15}ClN_4S$) 319 $[M+H]^+$; RT 1.36 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.64 (br s, 1h), 7.91-7.78 (m, 1h), 7.46 (br s, 1h), 7.40 (t, 1H), 7.22 (t, 1h), 3.56 (h, 1h), 2.47 (s, 3h), 1.37 (d, J=7.2 Гц, 6h).

Синтез 9fa і 9fb: N-(6-хлор-5-етил-4-метилпіридазин-3-іл)-1,3-бензотіазол-2-амін і N-(6-хлор-4-етил-5-метилпіридазин-3-іл)-1,3-бензотіазол-2-амін

До суспензії продукту Синтезу 8f (1,4 г, 8,16 ммоль, 1 екв.) і 2-бром-1,3-бензотіазолу (2,1 г, 9,79 ммоль, 1,2 екв.) в 1,4-діоксані (50 мл) порціями додавали гідрид натрію (60 % дисперсія; 1,31 г, 32,6 ммоль, 4 екв.). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1,5 год., потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш гасили оцтовою кислотою та нейтралізували бікарбонатом натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (x2), і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 120 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-35 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільових регіоізомерних продуктів:

N-(6-хлор-4-етил-5-метилпіридазин-3-іл)-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді жовтої твердої речовини (330 мг, 1,08 ммоль, 13 %) [продукт Синтезу 9fb].

РХ/МС ($C_{14}H_{13}ClN_4S$) 305 $[M+H]^+$; RT 1.31 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.82 (br s, 1h), 7.38 (br s+t, 2h), 7.21 (t, 1H), 2.91 (q, J=7.4 Гц, 2h), 2.38 (s, 3h), 1.12 (t, J=7.5 Гц, 3h).

N-(6-хлор-5-етил-4-метилпіридазин-3-іл)-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді жовтої твердої речовини (750 мг, 2,46 ммоль, 30 %) [продукт Синтезу 9fa].

РХ/МС ($C_{14}H_{13}ClN_4S$) 305 $[M+H]^+$; RT 1.30 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86 (s, 1H), 7.49 (BR s, 1h), 7.40 (t, 1h), 7.22 (t, 1H), 2.79 (q, J=7.5 Гц, 2h), 2.41 (s, 3h), 1.14 (t, J=7.5 Гц, 3h).

Синтез 9ga і 9gb: N-{5-[(бензилокси)метил]-6-хлор-4-метилпіридазин-3-іл}-1,3-бензотіазол-2-амін і N-{4-[(бензилокси)метил]-6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл}-1,3-бензотіазол-2-амін

До розчину продукту Синтезу 8g (1,16 г, 4,4 ммоль, 1 екв.) і 2-бром-1,3-бензотіазолу (1,22 г, 5,72 ммоль, 1,3 екв.) в 1,4-діоксані (30 мл) порціями додавали гідрид натрію (60 % дисперсія; 352 мг, 8,8 ммоль, 2 екв.), і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, гасили оцтовою кислотою та нейтралізували бікарбонатом натрію. Продукт екстрагували, використовуючи етилацетат (200 мл x 2), і промивали соляним розчином (100 мл). Органічний екстракт сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 120 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-30 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільових регіоізомерних продуктів:

N-{4-[(бензилокси)метил]-6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл}-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді жовтої твердої речовини (250 мг, 0,63 ммоль, 14 %) [продукт Синтезу 9gb].

РХ/МС ($C_{20}H_{17}ClN_4OS$) 398 $[M+H]^+$; RT 1.43 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.53 (br s, 1h), 7.84 (d, J=7.6 Гц, 1h), 7.55-7.27 (m, 7h), 7.23 (t, 1h), 4.89 (s, 2h), 4.61 (s, 2h), 2.38 (s, 3h).

N-{5-[(бензилокси)метил]-6-хлор-4-метилпіридазин-3-іл}-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді жовтої твердої речовини (253 мг, 0,64 ммоль, 14 %) [продукт Синтезу 9ga].

РХ/МС ($C_{20}H_{17}ClN_4OS$) 398 $[M+H]^+$; RT 1.39 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.71 (br s, 1h), 7.85 (s, 1h), 7.45-7.27 (m, 7h), 7.26 - 7.15 (m, 1h), 4.67 (s, 2h), 4.60 (s, 2h), 2.44 (s, 3h).

Синтез 9ha: N-(6-хлор-5-циклопропіл-4-метилпіридазин-3-іл)-1,3-бензотіазол-2-амін

До розчину продукту Синтезу 8ha (2,44 г, 13,3 ммоль, 1 екв.) і 2-бром-1,3-бензотіазолу (3,7 г,

17,3 ммоль, 1,3 екв.) в 1,4-діоксані (50 мл) порціями додавали гідрид натрію (60 % дисперсія; 1,06 г, 26,6 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційної суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім гасили оцтовою кислотою та нейтралізували за допомогою додавання бікарбонату натрію. Отриманий в результаті осад збирали за допомогою фільтрування та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту (0,98 г, 3,09 ммоль, 23 %).

РХ/МС ($C_{15}H_{13}ClN_4S$) 317 $[M+H]^+$; RT 1.30 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.88 (BR s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.47 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1h), 2.47 (d, J=1.0 Гц, 3H), 1.93-1.79 (m, 1H), 1.23-1.08 (m, 2h), 0.69 (TD, j=6.2, 4.4 Гц, 2h).

Синтез 9hb: N-(6-хлор-4-циклопропіл-5-метилпіридазин-3-іл) - 1,3-бензотіазол-2-амін

До розчину 2-бром-1,3-бензотіазолу (2,8 г, 13,1 ммоль, 1,2 екв.) і продукту Синтезу 8hb (2 г, 10,9 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (50 мл) порціями додавали гідрид натрію (60 % дисперсія; 0,52 г, 21,8 ммоль, 2 екв.), і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок вносили в етилацетат, фільтрували, а твердий залишок екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 40 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (219 мг, 0,69 ммоль, 6 %).

РХ/МС ($C_{15}H_{13}ClN_4S$) 317 $[M+H]^+$; RT 1.28 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.74 (br s, 1H), 8.05 - 7.85 (m, 1H), 7.78-7.55 (m, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 2.47 (d, J=0.9 Гц, 4h), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.14-1.02 (m, 2H), 0.72-0.60 (m, 2H).

Синтез 9ja: N-[6-хлор-5-(метоксиметил)-4-метилпіридазин-3-іл]-1,3-бензотіазол-2-амін

До розчину продукту Синтезу 8ja (323 мг, 1 екв.) і 2-бром-1,3-бензотіазолу (442 мг, 2,07 ммоль, 1,2 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) порціями додавали гідрид натрію (60 % дисперсія; 138 мг, 3,44 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, нейтралізували оцтовою кислотою та концентрували у вакуумі. Сиру речовину розподіляли між дихлорметаном і водою, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини (85 мг, 0,26 ммоль, 15 %).

РХ/МС ($C_{14}H_{13}ClN_4OS$) 321 $[M+H]^+$; RT 1.19 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.18 - 6.98 (m, 5h), 4.58 (s, 2h), 3.35 (s, 3h), 2.46 (s, 3h).

Синтез 9jb: N-[6-хлор-4-(метоксиметил)-5-метилпіридазин-3-іл]-1,3-бензотіазол-2-амін

До розчину продукту Синтезу 8jb (140 мг, 0,81 ммоль, 1 екв.) і 2-бром-1,3-бензотіазолу (224 мг, 1,05 ммоль, 1,3 екв.) в 1,4-діоксані (7 мл) порціями додавали гідрид натрію (60 % дисперсія; 58,1 мг, 2,42 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і повільно гасили водою, розбавляли етилацетатом і промивали бікарбонатом натрію та соляним розчином. Органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (169 мг, 0,53 ммоль, 58 %).

РХ/МС ($C_{14}H_{13}ClN_4OS$) 321 $[M+H]^+$; RT 1.23 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.63 (s, 1h), 7.79 (s, 1h), 7.54 - 7.26 (m, 2h), 7.22 (s, 1h), 4.77 (s, 2h), 3.36 (s, 3h), 2.41 (s, 3h).

Синтез 9ka: N-[6-хлор-5-(етоксиметил)-4-метилпіридазин-3-іл]-1,3-бензотіазол-2-амін

До розчину продукту Синтезу 8ka (136 мг, 0,67 ммоль, 1 екв.) і 2-бром-1,3-бензотіазолу (173 мг, 0,81 ммоль, 1,2 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) порціями додавали гідрид натрію (60 % дисперсія; 53,9 мг, 1,35 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та гасили водою. Суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, потім сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 40 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (113

мг, 0,34 ммоль, 50 %).

РХ/МС ($C_{15}H_{15}ClN_4OS$) 335 $[M+H]^+$; RT 1.28 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86 (s, 1H), 7.46 (BR s, 1h), 7.41 (t, 1h), 7.23 (t, J=7.7 Гц, 1h), 4.61 (s, 2h), 3.56 (q, J=7.0 Гц, 2h), 2.47 (s, 3h), 1.16 (t, J=7.0 Гц, 3h).

Синтез 9ma: N-{5-[3-(бензилокси)пропіл]-6-хлор-4-метилпіридазин-3-іл}-1,3-бензотіазол-2-амін

До розчину продукту Синтезу 8ma (1,3 г, 4,46 ммоль, 1 екв.) і 2-бром-1,3-бензотіазолу (1,14 г, 5,35 ммоль, 1,2 екв.) в 1,4-діоксані (50 мл) порціями додавали гідрид натрію (60 % дисперсія; 356 мг, 8,91 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім гасили за допомогою додавання води та розподіляли між етилацетатом (100 мл) і бікарбонатом натрію (50 мл). Органічну фазу промивали соляним розчином (50 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 55 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (1,59 г, 3,74 ммоль, 84 %).

РХ/МС ($C_{22}H_{21}ClN_4OS$) 425 $[M+H]^+$; RT 1.25 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86 (s, 1H), 7.67 - 7.11 (m, 8H), 4.50 (s, 2h), 3.53 (t, J=6.0 Гц, 2h), 2.94 - 2.81 (m, 2h), 2.41 (s, 3h), 1.89 - 1.72 (m, 2h).

Синтез 10a: 1-(1-адамантилметил)-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол

Стадія А: 1-(1-адамантилметил)-4-йодпіразол

Суміш 35,9 г 1-адамантилметанолу (216 ммоль), 73,48 г трифенілфосфіну (280 ммоль, 1,3 екв.), 54,25 г 4-йод-1Н-піразолу (280 ммоль, 1,3 екв.) і 64,4 г трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонілімінометилен) карбамату (266 ммоль. 1,3 екв.) у 1078 мл ТГФ перемішували за к. т. протягом 48 год. Після додавання додаткових 10,94 г 4-йод-1Н-піразолу (56 ммоль, 0,26 екв.), 12,81 н трет-бутил N-(трет- бутоксикарбонілімінометилен) карбамату (53 ммоль, 0,26 екв.) і 14,69 г трифенілфосфіну (56 ммоль, 0,26 екв.) реакційну суміш перемішували за к.т. протягом 24 год., потім концентрували, очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ як елюент, і отриману речовина розтирали в холодному МеОН і відфільтровували з отриманням 53,6 г (73 %) цільового продукту.

Стадія В: 1-(1-адамантилметил)-4-йод-5-метилпіразол

До 9,8 мл діізопропіламіну (69,5 ммоль, 1,1 екв.) у 180 мл ТГФ за –78 °С краплинами додавали 33,4 мл 2,5 М розчину бутиллітію (84 ммоль, 1,3 екв.), і суміш перемішували за –78 °С протягом 0,5 год., обробляли 22,0 г продукту зі Стадії А (64,28 ммоль, 1 екв.) в 90 мл ТГФ, перемішували за –78 °С протягом 1 год., обробляли 4,67 мл метилйодиду (73,3 ммоль, 1,14 екв.), і перемішували за –78 °С протягом 18 год. Після гасіння реакційної суміші конц. розчином $NH_4Cl$ реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc, і об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, сушили, концентрували, розтирали з МеОН і відфільтровували з отриманням 21 г (92 %) цільового продукту.

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. ч.7.44 (s, 1h), 3.77 (s, 2h), 2.30 (s, 3h), 1.99 (bs, 3h), 1.74/1.52 (m, 12h).

Стадія С: 1-(1-адамантилметил)-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол

До 21 г продукту зі Стадії В (58,95 ммоль, 1 екв.) у 300 мл ТГФ за –78 °С додавали 28,3 мл 2,5 М розчину бутиллітію (70,8 ммоль, 1,2 екв.), і суміш перемішували за –78 °С протягом 0,5 год., обробляли 16,4 г 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороланом (88,1 ммоль, 1,5 екв.) (додавали порціями через 40 хв), і витримували за –78 °С протягом 24 год. Після гасіння реакційної суміші конц. розчином $NH_4Cl$ за к. т. реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc, і об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, сушили, концентрували, розтирали з МеОН і відфільтровували з отриманням 19,7 г (94 %) цільового продукту.

$^1$Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.45 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.64/1.54 (m, 6H), 1.50 (m, 6H), 1.24 (s, 12h); $^{13}$С ЯМР (500 МГц, , ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 146.9, 144.1, 104.6, 59.7, 40.6, 36.8, 35.4, 28.1, 25.1, 12.1; МСВР-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{21}H_{34}BN_2O_2$: 357.2713, знайдено: 357.2704.

Синтез 10b: 1-{[1-(3-метоксипропіл)циклооктил]метил}-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол

Стадія А: метил 1-(3-метоксипропіл)циклооктанкарбоксилат

До 4,74 г (1,14 екв.) діізопропіламіну в 90 мл тетрагідрофурану за –78 °С додавали 18,8 мл (1,14 екв.) 2,5 М розчину бутиллітію і, після витримування протягом 0.5 год. за –78 °С, додавали

7,0 г (41,1 ммоль) метил циклооктанкарбоксилату в 40 мл тетрагідрофурану протягом 1 год. Після витримування протягом 1 год. за –78 °C додавали 7,2 г (1,14 екв.) 1-бром-3-метоксипропану, і суміш перемішували протягом 18 год. Після гасіння реакційної суміші за допомогою додавання насиченого розчину $NH_4Cl$, суміш екстрагували за допомогою EtOAc, і органічні фази сушили над $MgSO_4$ і концентрували з отриманням 8,0 г (80 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. ч. 3.66 (s, 3h), 3.33 (t, 2h), 3.31 (s, 3h), 2.03-1.94 (m, 2h), 1.64-1.38 (m, 16h).

Стадія B: [1-(3-метоксипропіл)циклооктил]метанол

До 9,0 г (37,13 ммоль) продукту зі Стадії A в 93 мл діетилового ефіру за 0 °C порціями додавали 1,76 г (1,25 екв.) алюмогідриду літію. Після перемішування за к. т. протягом 2 год. реакційну суміш гасили за допомогою додавання крижаної води і EtOAc, і додавали 10 % розчин NaOH. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc, сушили та концентрували з отриманням 7,4 г (93 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. ч. 3.37 (t, 2h), 3.34 (s, 3h), 3.30 (s, 2h), 1.61-1.23 (m, 18h).

Стадія C: 4-йод-1-[[1-(3-метоксипропіл)циклооктил]метил]піразол

До 1,39 г (6.5 ммоль) продукту зі Стадії B і 1,64 г (1,3 екв.) 4-йод-1H-піразолу в 33 мл тетрагідрофурану додавали 2,22 г (1,3 екв.) трифенілфосфіну і 1,95 г (1,3 екв.) ди-трет- бутил азодикарбоксилату, і суміш перемішували за к. т. протягом 67 год. До суміші додавали 278 мг 4-йод-1H-піразолу, 444 мг трифенілфосфіну і 390 мг ди-трет- бутил азодикарбоксилату і перемішували за к. т. протягом 24 год. Після того, як додавання реагентів і перемішування за к. т. протягом 24 год. повторювали (115 год. перемішування сумарно), суміш концентрували та очищали за допомогою колонкової флешхроматографії (силікагель), використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 1,24 г (49 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. ч. 7.47 (s, 1h), 7.42 (s, 1h), 3.93 (s, 2h), 3.37 (t, 2h), 3.36 (s, 3h), 1.68-1.18 (m, 18h).

Стадія D: 4-йод-1-[[1-(3-метоксипропіл)циклооктил]метил]-5-метилпіразол

До 1,2 г (3,07 ммоль) продукту зі Стадії C в 5 мл тетрагідрофурану за –78 °C додавали 3,7 мл (1,2 екв.) 1 M розчину LDA. Після 0,6 год. витримування за –78 °C до суміші краплинами додавали 0,5 мл (1,14 екв.) метилйодиду і суміші давали нагрітися до к. т. протягом 20 год. Реакційну суміш гасили насиченим розчином $NH_4Cl$ і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили, концентрували й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії (силікагель), використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 0,79 г (64 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. ч. 7.43 (s, 1h), 3.85 (s, 2h), 3.38 (t, 2h), 3.35 (s, 3h), 2.29 (s, 3h), 1.69-1.24 (m, 18h).

Стадія E: 1-[[1-(3-метоксипропіл)циклооктил]метил]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол

До розчину 0,81 г (2 ммоль) продукту зі стадії D в 15 мл тетрагідрофурану за –78 °C краплинами додавали 0,96 мл (1,2 екв.) 2,5 M розчину бутиллітію. Через 0,5 год. протягом 20 хв додавали 0,5 мл (1,2 екв.) 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану, і суміш витримували за –78 °C протягом 6 год. і за к. т. також протягом 6 год. Після гасіння реакційної суміші насиченим розчином $NH_4Cl$ і екстрагування за допомогою EtOAc об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, сушили та очищали за допомогою колонкової флешхроматографії (силікагель), використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 0,33 г (34 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.46 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.66-1.1 (m, 14h), 1.57 (m, 2H), 1.24 (s, 12h), 1.24 (m, 2h). $^{13}$C ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 147.3, 144.5, 104.5, 73.2, 58.2, 54.4, 40.5, 33.2, 25.1, 23.6, 11.8. IR: 2922, 1556, 1246, 1144, 1055. МСВР-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{23}H_{42}N_2O_3B$: 405.3289, знайдено: 404.3334.

Синтез 10c: 1-{[1-(3-метоксипропіл)циклогексил]метил}-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол

Стадія A: метил 1-(3-метоксипропіл)циклогексанкарбоксилат

До 6,84 г (1,09 екв.) діізопропіламіну в 130 мл тетрагідрофурану за –78 °C додавали 27 мл (1,09 екв.) 2,5 M розчину бутиллітію, і через 0,5 год. за –78 °C додавали 8,8 г метил циклогексанкарбоксилату в 50 мл тетрагідрофурану протягом 1 год. Після витримування протягом 1 год. за –78 °C додавали 10,7 г (1,13 екв.) 1-бром-3-метоксипропану, і суміш перемішували протягом 18 год. Після гасіння реакційної суміші за допомогою додавання насиченого розчину $NH_4Cl$, суміш екстрагували за допомогою EtOAc, і органічні фази сушили над $MgSO_4$ і концентрували з отриманням 12 г (92 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. ч. 3.67 (s, 3h), 3.35 (d, 1h), 3.32 (d, 1h), 3.31 (s, 3h), 2.11-2.03 (m, 2h), 1.60-1.16 (m, 12h).

Стадія B: [1-(3-метоксипропіл)циклогексил]метанол

До 12 г (56,41 ммоль) продукту зі Стадії A в 140 мл діетилового ефіру за 0 °C порціями додавали 2,68 г (1,25 екв.) алюмогідриду літію. Після перемішування за к. т. протягом 2 год. реакційну суміш гасили за допомогою додавання крижаної води, додавали EtOAc і 10 % розчин NaOH. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc, сушили та концентрували з отриманням 9,37 г (89 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. ч. 3.41 (s, 2h), 3.38 (t, 2h), 3.35 (s, 3h), 1.56-1.27 (m, 14h).

Стадія C: 4-йод-1-[[1-(3-метоксипропіл)циклогексил]метил]піразол

До 1,21 г (6,5 ммоль) продукту зі Стадії B і 2,58 г (2,05 екв.) 4-йод-1H-піразолу в 33 мл тетрагідрофурану додавали 3,5 г (2,05 екв.) трифенілфосфіну і 3,07 г (2,05 екв.) ди-трет- бутил азодикарбоксилату, і суміш перемішували за к. т. протягом 2 год. До суміші додавали 140 мг 4-йод-1H-піразолу, 230 мг трифенілфосфіну і 200 мг ди-трет- бутил азодикарбоксилату та перемішували за к. т. протягом 24 год. Після того, як додавання реагентів і перемішування за к. т. протягом 24 год. повторювали два рази (96 год. перемішування сумарно), суміш концентрували та очищали за допомогою колонкової флешхроматографії (силікагель), використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 1,4 г (59,5 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. ч. 7.47 (s, 1h), 7.41 (s, 1h), 4.00 (s, 2h), 3.36 (t, 2h), 3.35 (s, 3h), 1.62-1.21 (m, 14h).

Стадія D: 4-йод-1-[[1-(3-метоксипропіл)циклогексил]метил]-5-метилпіразол

До 3,7 г (10,21 ммоль) продукту зі Стадії C в 15 мл тетрагідрофурану за –78 °C додавали 12,3 мл (1,2 екв.) 1 M розчину LDA в тетрагідрофурані. Після 0,6 год. витримування за –78 °C до суміші краплинами додавали 0,73 мл (1,14 екв.) метилйодиду і суміші давали нагрітися до к. т. протягом 20 год. Реакційну суміш гасили насиченим розчином $NH_4Cl$ і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили, концентрували й очищали за допомогою колонкової флешхроматографії (силікагель), використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 2,85 г (74 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. ч.7.44 (s, 1h), 3.92 (s, 2h), 3.38 (t, 2h), 3.35 (s, 3h), 2.29 (s, 3h), 1.58-1.13 (m, 14h).

Стадія E: 1-[[1-(3-метоксипропіл)циклогексил]метил]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол

До розчину 5,0 г (13,3 ммоль) продукту зі стадії D в 71 мл тетрагідрофурану за –78 °C краплинами додавали 6,38 мл (1,2 екв.) 2,5 M розчину бутиллітію. Через 0,5 год. додавали 4,1 мл (1,5 екв.) 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану протягом 40 хв, і суміш витримували за –78 °C протягом 6 год. і за к. т. протягом 6 год. Після гасіння реакційної суміші насиченим розчином $NH_4Cl$ і екстрагування за допомогою EtOAc об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, сушили та очищали за допомогою колонкової флешхроматографії (силікагель), використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 2,3 г (46 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.47 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.54-1.07 (m, 10h), 1.46 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.24 (s, 12h). $^{13}$C ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 147.3, 144.4, 104.6, 73.1, 58.2, 55.7, 37.9, 30.6, 25.1, 23.1, 12.0. IR: 2927, 1556, 1257, 1144, 1053. МСВР-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{21}H_{38}N_2O_3B$: 376.2897, знайдено: 376.3019.

Синтез 11a: етил 5-бром-2-[(4,5-диметил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: (2Z)-N-(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-імін

N,N-діізопропілетиламін (3,6 мл, 20,6 ммоль, 2 екв.) в атмосфері азоту додавали до суспензії продукту Синтезу 9a (3 г, 10,3 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (75 мл) за 0 °C. Додавали [2 -(хлорметокси)етил]триметилсилан (2 мл, 11,3 ммоль, 1,1 екв.) і 4-диметиламінопіридин (63,0 мг, 0,52 ммоль, 0,05 екв.), і суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Додавали дихлорметан (75 мл), і суміш промивали водою (2 × 75 мл) і соляним розчином (75 мл). Розчин сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії на флешсилікагелі Isolute (20 г) з елююванням дихлорметаном призводило до отримання цільового продукту у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (3.95 г, 8.44 ммоль, 82 %), яку безпосередньо використовували на наступній стадії без подальшого визначення характеристик.

Стадія B: етил 5-бром-2-[(4,5-диметил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Продукт зі Стадії А (500 мг, 1,19 ммоль, 1 екв.) і етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (245,4 мг, 1,43 ммоль, 1,2 екв.) в атмосфері азоту додавали до розчину карбонату цезію (1,16 г, 3,56 ммоль, 3 екв.), тріс(дибензиліденацетон)дипаладію (0) (54,4 мг, 0,06 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (68,7 мг, 0,12 ммоль, 0,1 екв.) в альфа, альфа, альфа-трифтортолуолі (10 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 170 °С протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді помаранчевої піни (301 мг, 0,54 ммоль, 46 %).

РХ/МС ($C_{25}H_{32}N_6O_3SiS_2$) 557 $[M+H]^+$; RT 1.49 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (dd, J=7.6, 1.1 Гц, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2h), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.71 (dd, J=8.4, 7.5 Гц, 2h), 2.41 (s, 3h), 2.35 (s, 3h), 1.31 (T, J=7.1 Гц, 3h), 0.97 - 0.86 (m, 2h), -0.12 (s, 9H).

Стадія С: етил 5-бром-2-[(4,5-диметил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

N-бромсукцинімід (125 мг, 0,7 ммоль, 1,3 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії В (301 мг, 0,54 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (15 мл). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 1,5 год., потім розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (198 мг, 0,31 ммоль, 58 %).

РХ/МС ($C_{25}H_{31}BrN_6O_3SiS_2$) 637 $[M+H]^+$; RT 1.57 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.31 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2h), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.70 (dd, J=8.5, 7.4 Гц, 2H), 2.41 (s, 3h), 2.34 (s, 3h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.97 - 0.86 (m, 2h), -0.12 (s, 9H).

Синтез 11b: етил 5-бром-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсилІл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія А: етил 2-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)(метил)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (662 мг, 4,06 ммоль, 1,02 екв.) і етил 2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (742 мг, 3,98 ммоль, 1 екв.) в тетрагідрофурані (20 мл) охолоджували на крижаній бані, потім повільно додавали гідрид натрію (60 % в мінеральній олії; 188 мг, 4,7 ммоль, 1,18 екв.). Суміш витримували на крижаній бані протягом 1 год., потім перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 год. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і отриманий розчин екстрагували дихлорметаном (х2). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (х2) з подальшим промиванням соляним розчином, потім сушили (сульфат магнію) та розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали в суміші дихлорметану та метанолу, а тверді речовини збирали за допомогою фільтрування та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (324 мг, 1,04 ммоль, 26 %).

РХ/МС ($C_{12}H_{13}ClN_4O_2S$) 313 $[M+H]^+$; RT 1.15 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, J=1.2 Гц, 1H), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.83 (s, 3h), 2.44 (d, J=1.0 Гц, 3h), 1.32 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія В: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно) - 1,3-тіазол-4-карбоксилат

Продукт зі Стадії А (467 мг, 1,49 ммоль, 1 екв.) і 2-амінобензотіазол (269 мг, 1,79 ммоль, 1,2 екв.) в атмосфері азоту додавали до суміші карбонату цезію (1,46 г, 4,47 ммоль, 3 екв.), тріс(дибензилиденацетон)дипаладію (0) (68,3 мг, 0,07 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (86,3 мг, 0,15 ммоль, 0,1 екв.) в альфа, альфа, альфа-трифтортолуолі (10 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 170 °С протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища, фільтрували з елююванням дихлорметаном, і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (133 мг, 0,31 ммоль, 21 %).

РХ/МС ($C_{19}H_{18}N_6O_2S_2$) 427 $[M+H]^+$; RT 1.30 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 7.99 (d, J=6.9 Гц, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.54 - 7.34 (m, 2h), 7.28-7.17 (m, 1H), 4.30 (q, J=7.2 Гц, 2h), 3.83 (s, 3H), 2.48 (s, 3h), 1.31 (t, 3h).

Стадія C: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії B (133 мг, 0,31 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (5 мл) охолоджували на крижаній бані, потім додавали N,N-діізопропілетиламін (0,1 мл, 0,62 ммоль, 2 екв.). Через 5 хв додавали 4-диметиламінопіридин (1,9 мг, 0,02 ммоль, 0,05 екв.) з подальшим додаванням 2-(триметилсиліл)етоксиметил хлориду (0,06 мл, 0,34 ммоль, 1,1 екв.). Суміші давали повільно нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, послідовно промивали водою (x2) та соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (56,3 мг, 0,1 ммоль, 32 %).

РХ/МС ($C_{25}H_{32}N_6O_3SiS_2$) 557 $[M+H]^+$; RT 1.64 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.97 (s, 1H), 7.85 (dd, J=7.6, 1.0 Гц, 1H), 7.71 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.50 - 7.40 (m, 2h), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.83 (s, 3h), 3.78 - 3.67 (m, 2h), 2.46 (D, J=1.0 Гц, 3h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.98 - 0.87 (m, 2h), -0.12 (s, 9H).

Стадія D: етил 5-бром-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсилІл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

N-бромсукцинімід (23,4 мг, 0,13 ммоль, 1,3 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії B (56,3 мг, 0,1 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (5 мл). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 1,5 год., потім розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (54,7 мг, 0,09 ммоль, 85 %).

РХ/МС ($C_{25}H_{31}BrN_6O_3SiS_2$) 635 $[M+H]^+$; RT 1.73 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86 (dd, J=7.7, 1.0 Гц, 1H), 7.73 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.25 (ddd, J=8.3, 7.0, 1.5 Гц, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.31 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.76 - 3.66 (m, 2h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.98 - 0.85 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Синтез 11c: етил 5-бром-2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсилІл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: етил 2-[(3-метоксипропіл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Аміак (2M в ізопропанолі; 60 мл, 0,12 моль, 3,45 екв.) за 0 °C додавали до розчину 3-метоксипропілізотіоціанату (4,5 г, 34,3 ммоль, 1 екв.) в ізопропанолі (15 мл), і суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °C і потім протягом 18 год. за температури навколишнього середовища. Суспензію концентрували у вакуумі з отриманням блідо-жовтої смоли. Додавали етанол (60 мл) і етилбромпіруват (5 мл, 35,9 ммоль, 1,05 екв.), і суміш перемішували протягом 1 год. в атмосфері азоту. Додавали триетиламін (10 мл, 68,6 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 18 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (300 мл) і водою, а органічну фазу послідовно промивали водою (150 мл) і соляним розчином (100 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням 99:1 сумішшю дихлорметан/метанол призводило до отримання темно-жовтої олії, яку розтирали з гептаном (30 мл), фільтрували, промивали гептаном (20 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-коричневого порошку (5,75 г, 23,5 ммоль, 69 %).

РХ/МС ($C_{10}H_{16}N_2O_3S$) 245 $[M+H]^+$; RT 0.99 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J=0.7 Гц, 1H), 6.03 (t, J=5.6 Гц, 1h), 4.34 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 2h), 3.40 - 3.33 (m, 2h), 3.32 (s, 3H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.36 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: етил 2-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)(3-метоксипропіл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % дисперсія; 350 мг, 8,75 ммоль, 1,22 екв.) в атмосфері азоту додавали до розчину продукту зі стадії A (1,75 г, 7,16 ммоль, 1 екв.) і 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (1,3 г, 7,98 ммоль, 1,11 екв.) в 1,4-діоксані (30 мл) за 0 °C, суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °C і потім нагрівали за 60 °C протягом 6 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між етилацетатом (300 мл) і насиченим водним розчином хлориду амонію (150 мл). Органічну фазу послідовно промивали водою (2 × 150 мл) і соляним розчином (100 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням 39:1 сумішшю

дихлорметан/метанол призводило до отримання коричневої олії, яку розтирали з діетиловим ефіром (10 мл), фільтрували, промивали діетиловим ефіром (10 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-коричневого порошку (1,3 г, 3,51 ммоль, 49 %).

РХ/МС ($C_{15}H_{19}ClN_4O_3S$) 371 $[M+H]^+$; RT 1.28 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.55 (d, J=1.1 Гц, 1h), 4.57 - 4.44 (m, 2H), 4.37 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.45 (t, J=5.5 Гц, 2h), 3.34 (s, 3H), 2.45 (d, J=0.9 Гц, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.39 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Продукт зі Стадії B (1,3 г, 3,51 ммоль, 1 екв.) і 2-амінобензотіазол (600 мг, 3,99 ммоль, 1,14 екв. в атмосфері азоту додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію (0) (161 мг, 0,18 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (203 мг, 0,35 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл), і суміш перемішували. Додавали N,N-діізопропілетиламін (1,9 мл, 10,5 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали в запаяній трубці за 150 °C протягом 24 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням 99:1 сумішшю дихлорметан/метанол призводило до отримання червоної смоли, яку розтирали з метанолом (15 мл), фільтрували, промивали метанолом (10 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (1,35 г, 2,79 ммоль, 80 %).

РХ/МС ($C_{22}H_{24}N_6O_3S_2$) 485 $[M+H]^+$; RT 1.41 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.15 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.40 (t, J=7.4 Гц, 1h), 7.22 (t, J=7.5 Гц, 1h), 4.44 (t, J=7.2 Гц, 2h), 4.29 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.43 (t, j=6.0 Гц, 2h), 3.25 (s, 3H), 2.48 (s, 3h), 2.05-1.93 (m, 2h), 1.32 (T, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія D: етил 2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії C (860 мг, 1,77 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (30 мл) охолоджували на крижаній бані, потім додавали N,N-діізопропілетиламін (0,59 мл, 3,55 ммоль, 2 екв.). Після перемішування протягом 10 хв додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметил хлорид (0,37 мл, 2,13 ммоль, 1.2 екв.) з подальшим додаванням 4-(диметиламіно)піридину (10,8 мг, 0,09 ммоль, 0,05 екв.). Реакційній суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 18 год. Суміш розбавляли дихлорметаном, потім промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової піни (0,83 мг, 1,35 ммоль, 76 %).

РХ/МС ($C_{28}H_{38}N_6O_4SiS_2$) 615 $[M+H]^+$; RT 1.51 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2h), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.43 (t, J=7.2 Гц, 2h), 4.28 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.78 - 3.67 (m, 2h), 3.42 (t, j=6.0 Гц, 2h), 3.24 (s, 3h), 2.46 (d, j=0.9 Гц, 3h), 2.06 - 1.92 (m, 2h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.98 - 0.86 (m, 2h), -0.12 (s, 9H).

Стадія E: етил 5-бром-2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсилІл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

N-бромсукцинімід (63,7 мг, 0,36 ммоль, 1,1 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі стадії A (200 мг, 0,33 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (10 мл), і суміш перемішували протягом 4 год. Розчинник видаляли у вакуумі та сирий продукт очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані з отриманням цільового продукту у вигляді кремової піни (193 мг, 0,28 ммоль, 85 %).

РХ/МС ($C_{28}H_{37}BrN_6O_4SiS_2$) 695 $[M+H]^+$; RT 1.60 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.87 (dd, J=7.6, 1.1 Гц, 1H), 7.72 (d, J=1.2 Гц, 1h), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.26 (ddd, J=8.3, 7.0, 1.4 Гц, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.43 (t, J=7.1 Гц, 2h), 4.31 (Q, J=7.1 Гц, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 2h), 3.41 (t, J=6.0 Гц, 2H), 3.23 (s, 3h), 2.47 (s, 3h), 2.04 - 1.90 (m, 2h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3H), 0.97 - 0.86 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Синтез 11d: етил 5-бром-2-[(5-циклопропіл-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)(метил)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: етил 2-[(6-хлор-5-циклопропілпіридазин-3-іл)(метил)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 7l (495 мг, 2,62 ммоль, 1 екв.) і етил 2-(метиламіно)-1,3-тіазол-

4-карбоксилату (488 мг, 2,62 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (25 мл) в атмосфері азоту повільно додавали гідрид натрію (60 % в мінеральній олії; 124 мг, 3,09 ммоль, 1,18 екв.) за 0 °C. Суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °C, потім давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 18 год. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію (75 мл), і суміш екстрагували дихлорметаном (250 мл). Органіку послідовно промивали водою (2 × 75 мл) і соляним розчином (75 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої кристалічної твердої речовини (398 мг, 1,17 ммоль, 45 %).

РХ/МС ($C_{14}H_{15}ClN_4O_2S$) 339 $[M+H]^+$; RT 1.25 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.03 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.83 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.32 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.24 - 1.16 (m, 2H), 1.13 - 1.06 (m, 2h).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-циклопропілпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

2-амінобензотіазол (0,21 г, 1,41 ммоль, 1,2 екв.) і продукт зі Стадії A (398 мг, 1,17 ммоль, 1 екв.) в атмосфері азоту додавали до розчину ксантфосу (68 мг, 0,12 ммоль, 0,1 екв.) та тріс(дибензилиденацетон)дипаладію (0) (53,8 мг, 0,06 ммоль, 0,05 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл). Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,61 мл, 3,52 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали в запаяній трубці за 150 °C протягом 24 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 90 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (249 мг, 0,55 ммоль, 47 %).

РХ/МС ($C_{21}H_{20}N_6O_2S_2$) 453 $[M+H]^+$; RT 1.38 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.39 (t, J=7.6 Гц, 1h), 7.29 - 7.08 (m, 2H), 4.30 (q, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.32 (t, 3H), 1.21-1.07 (m, 2H), 1.06 - 0.95 (m, 2H).

Стадія C: етил 2-[(5-циклопропіл-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)(метил)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії B (221 мг, 0,49 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (10 мл) охолоджували на крижаній бані, потім додавали N,N-діізопропілетиламін (0,16 мл, 0,98 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували протягом 10 хв. Додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметил хлорид (0,1 мл, 0,59 ммоль, 1,2 екв.) з подальшим додаванням 4 - (диметиламіно)піридину (2,98 мг, 0,02 ммоль, 0,05 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 7 год. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і водою, а органічну фазу промивали водою з наступним промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової піни (185 мг, 0,32 ммоль, 65 %).

РХ/МС ($C_{27}H_{34}N_6O_3SiS_2$) 583 $[M+H]^+$; RT 1.45 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.95 (s, 1H), 7.84 (dd, J=7.9, 1.1 Гц, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.82 (s, 3h), 3.77 - 3.65 (m, 2h), 2.73 - 2.61 (m, 1h), 1.31 (T, J=7.1 Гц, 3h), 1.24 - 1.12 (m, 2h), 1.11 - 1.03 (m, 2h), 0.96 - 0.86 (m, 2h), -0.13 (s, 9H).

Стадія D: етил 5-бром-2-[(5-циклопропіл-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)(метил)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

N-бромсукцинімід (62,2 мг, 0,35 ммоль, 1,1 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії C (185 мг, 0,32 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (10 мл). Через 2,5 год. розчинник видаляли у вакуумі, а сирий продукт очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані з отриманням цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (149 мг, 0,23 ммоль, 71 %).

РХ/МС ($C_{27}H_{33}BrN_6O_3SiS_2$) 663 $[M+H]^+$; RT 1.52 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86 (dd, J=7.8, 1.1 Гц, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.31 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.79 (s, 3H), 3.75- 3.66 (m, 2h), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 1.33 (T, J=7.1 Гц, 3h), 1.22 - 1.13 (m, 2h), 1.13 - 1.05 (m, 2h), 0.95 - 0.84 (m, 2h), -0.13 (s, 9H).

Синтез 11e: етил 5-йод-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсилІл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія A: етил 2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До суспензії N-метилтіосечовини (5 г, 55,5 ммоль, 1 екв.) в етанолі (80 мл), охолодженої у воді з льодом, повільно додавали етилбромпіруват (7,45 мл, 59,4 ммоль, 1,07 екв.). Через 10 хв суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 1,5 год. Додавали триетиламін (15,4 мл, 111 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розподіляли між етилацетатом і водою, водну фазу екстрагували етилацетатом (x2), а об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді бежевої твердої речовини (5,26 г, 28,2 ммоль, 51 %).

РХ/МС ($C_7H_{10}N_2O_2S$) 187 $[M+H]^+$; RT 0.85 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.73 (q, J=4.7 Гц, 1h), 7.51 (d, J=0.5 Гц, 1h), 4.22 (q, J=7.1 Гц, 2h), 2.83 (d, J=4.8 Гц, 3h), 1.27 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: етил 2-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)(метил)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (4,6 г, 28,2 ммоль, 1 екв.) і продукту зі Стадії A (5,26 г, 28,2 ммоль, 1 екв.) в тетрагідрофурані (100 мл) охолоджували на крижаній бані, та порціями додавали гідрид натрію (60 % в мінеральній олії; 1,24 г, 31,1 ммоль, 1,1 екв.). Суміші давали поступово нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 18 год. Додавали дихлорметан і насичений водний розчин хлориду амонію та спостерігали утворення осаду. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, промивали водою та потім сушили у вакуумі за 40 °C протягом 12 год. з отриманням цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (4,24 г, 13,6 ммоль, 48 %).

РХ/МС ($C_{12}H_{13}ClN_4O_2S$) 313 $[M+H]^+$; RT 1.19 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, J=1.1 Гц, 1H), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.83 (s, 3h), 2.44 (d, J=1.0 Гц, 3h), 1.32 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно) - 1,3-тіазол-4-карбоксилат

У колбу, що закупорюється, та яка містить продукт зі Стадії B (4,24 г, 13,6 ммоль, 1 екв.), 2-амінобензотіазол (2,44 г, 16,3 ммоль, 1,2 екв.) і ксантфос (0,78 г, 1,36 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (250 мл) в атмосфері азоту додавали тріс(дибензиліденацетон)діпаладій (0) (0,62 г, 0,68 ммоль, 0,05 екв.) з подальшим додаванням N,N-діізопропілетиламіну (6,74 мл, 40,7 ммоль, 3 екв.), і посудину закупорювали та нагрівали за 150 °C протягом 24 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища й очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 120 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-100 % етилацетату в ізогептані з отриманням цільового продукту у вигляді бежевої твердої речовини (3,05 г, 7,14 ммоль, 53 %).

РХ/МС ($C_{19}H_{18}N_6O_2S_2$) 427 $[M+H]^+$; RT 1.16 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.97 (s, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (BR s, 1H), 7.39 (t, J=7.5 Гц, 1h), 7.22 (t, J=7.5 Гц, 1h), 4.31 (q, 3H), 3.83 (s, 3h), 2.48 (s, 3h), 1.33 (t, 3h).

Стадія D: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До суспензії продукту зі Стадії C (3,05 г, 7,15 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (100 мл), охолодженої до 0 °C, додавали N,N-діізопропілетиламін (2,37 мл, 14,3 ммоль, 2 екв.). Через 10 хв додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметил хлорид (1,51 мл, 8,58 ммоль, 1,2 екв.) з подальшим додаванням 4-(диметиламіно)піридину (43,7 мг, 0,36 ммоль, 0,05 екв.), і суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 6 год. Реакційну суміш промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, потім сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (1,38 мг, 2,47 ммоль, 35 %).

РХ/МС ($C_{25}H_{32}N_6O_3SiS_2$) 557 $[M+H]^+$; RT 1.65 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.70 (d, J=0.9 Гц, 1h), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.25 (ddd, J=8.3, 6.9, 1.6 Гц, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.28 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.83 (s, 3h), 3.77 - 3.66 (m, 2h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.99 - 0.879 (m, 2h), -0.10 (s, 9H).

Стадія E: етил 5-йод-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

N-йодсукцинімід (0,05 мл, 2,25 г/мл, 0,54 ммоль, 1.5 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії D (200 мг, 0,36 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (6 мл), і суміш

перемішували за температури навколишнього середовища протягом 18 год. Реакційну суміш послідовно промивали водою та соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (180 мг, 0,26 ммоль, 73 %).

РХ/МС ($C_{25}H_{31}IN_6O_3SiS_2$) 683 $[M+H]^+$; RT 1.73 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.88 (dd, J=7.5, 1.0 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 2h), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.32 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.82 (s, 3H), 3.78 - 3.69 (m, 2h), 2.48 (d, j=1.0 Гц, 3h), 1.34 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.99 - 0.89 (m, 2h), -0.13 (s, 9H).

Синтез 11f: етил 5-бром-2-[(6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Стадія А: етил 2-[(6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Продукт Синтезу 4b (1 г, 2,54 ммоль, 1 екв.) і етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (500 мг, 2,9 ммоль, 1,14 екв. в атмосфері азоту додавали до розчину трис(дибензиліденацетон)дипаладію (0) (116,5 мг, 0,13 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (147,2 мг, 0,25 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл). Додавали N,N-діізопропілетиламін (1,5 мл, 7,63 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 100 °С протягом 18 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (50 г силікагелю) з елююванням 50 % етилацетату в гептані призводило до отримання темно-жовтої твердої речовини. Розтирання з гептаном (20 мл) призводило до твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали гептаном (2 × 10 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (995 мг, 1,88 ммоль, 74 %) [суміш ізомерів].

РХ/МС ($C_{23}H_{28}N_6O_3SiS_2$) 529 $[M+H]^+$; RT 1.54 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10.83 (s, 1H), 7.90 - 7.29 (m, 6H), 7.26 - 7.13 (m, 1H), 5.95 - 5.68 (m, 2H), 4.53 - 4.19 (m, 2H), 3.85 - 3.68 (m, 2H), 1.39 - 1.19 (m, 3H), 1.06 - 0.77 (m, 2h), 0.21 - -0.31 (m, 9H).

Стадія В: етил 5-бром-2-[(6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

N-бромсукцинімід (45,2 мг, 0,25 ммоль, 1,3 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії А (100 мг, 0,19 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (10 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі та сирий продукт очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 80 % етилацетату в ізогептані з отриманням цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (64,1 мг, 0,11 ммоль, 56 %) [суміш ізомерів].

РХ/МС ($C_{23}H_{27}BrN_6O_3SiS_2$) 609 $[M+H]^+$; RT 1.47(PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.45 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 8.04 - 7.90 (m, 2H), 7.84 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.48 (m, 5H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 5.98 (s, 2h), 5.92 (s, 2h), 4.41 (QD, J=7.1, 2.4 Гц, 4h), 3.87 - 3.74 (m, 4h), 1.43 (td, j=7.1, 1.1 Гц, 6h), 1.03 (s, 2h), 1.08 - 0.98 (m, 2h), 0.26 - -0.36 (m, 18h).

Синтез 12: трет-бутилдифеніл-[2-[[3,5-диметил-7-[[5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]метил]-1-адамантил]оксі]етокси]силан

Стадія А: 3-бром-5,7-диметиладамантан-1-карбонова кислота

Після перемішування заліза (6,7 г, 120 ммоль) в бромі (30,7 мл, 600 ммоль, 5 екв.) за 0 °С протягом 1 год., додавали 3,5-диметиладамантан-1-карбонову кислоту (25 г, 1 екв.), і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 2 днів. Після додавання EtOAc реакційну суміш обережно обробляли насиченим розчином тіосульфату натрію за 0 °С і перемішували протягом 15 хв. Після фільтрування через набивання целіту та промивання за допомогою EtOAc органічну фазу відокремлювали, промивали насиченим розчином тіосульфату натрію та соляним розчином, сушили та концентрували з отриманням цільового продукту (34,28 г, 74,6 %), який використовували без додаткового очищення.

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м. ч. 12.33 (br., 1H), 2.21 (s, 2H), 1.96/1.91 (d+d, 4H), 1.50/1.43 (d+d, 4H), 1.21/1.14 (dm+dm, 2H), 0.86 (s, 6H); $^{13}$С ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 176.8, 66.8, 54.0, 48.7, 48.5, 45.7, 43.3, 35.5, 29.4; МСВР-EPI (m/z): $[M-H]^-$, розраховано для $C_{13}H_{18}BrO_2$: 285.0496; знайдено: 285.0498.

Стадія В: 3-бром-5,7-диметил-1-адамантилметанол

До продукту зі Стадії А (34,3 г, 119 ммоль) в ТГФ (77,6 мл) повільно додавали 1 М розчин

$BH_3$- ТГФ у ТГФ (358 мл, 3 екв.), і реакційну суміш перемішували протягом 18 год. Після додавання метанолу та перемішування протягом 30 хв очищення за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, гептан і MTBE як елюенти) призводило до отримання цільового продукту (16,19 г, 49,6 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м. ч. 4.51 (t, 1H), 3.05 (d, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.91 (s, 4H), 1.19/1.09 (d+d, 2H), 1.19/1.05 (d+d, 4H), 0.85 (s, 6h) $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 70.4, 68.9, 54.9, 49.8, 49.3, 43.8, 41.4, 35.7, 29.7; MCBP-EPI (m/z): $[M-Br]^-$, розраховано для $C_{13}H_{21}O$: 193.1598 знайдено: 193.1589.

Стадія C: 1 - [3-бром-5,7-диметил-1-адамантил]метил]піразол

До продукту зі Стадії B (16,19 г, 59,26 ммоль) і 1H-піразолу (4,841 г, 1,2 екв.) у толуолі (178 мл), у вигляді однієї порції додавали (ціанометилен)трибутилфосфоран (18,64 мл, 1,2 екв.), і реакційну суміш перемішували за 90 °C протягом 2 год. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, гептан і MTBE як елюенти) призводило до отримання цільового продукту (17,88 г, 93 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м. ч. 7.63 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.23 (t, 1H), 3.90 (s, 2H), 1.92-1.02 (m, 12h), 0.83 (s, 6H); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 139.0, 131.8, 105.2, 67.7, 61.4, 54.4/48.8/44.6, 50.4, 35.7, 29.6; MCBP-EPI (m/z): $[M]^+$, розраховано для $C_{16}H_{23}BrN_2$: 322.1045 знайдено: 322.1014.

Стадія D: 5-метил-1-[[- 3-бром-5,7-диметил-1-адамантил]метил]піразол

До розчину продукту зі Стадії C (17,88 г, 55,3 ммоль) у ТГФ (277 мл) за –78 °C додавали бутиллітій (2,5 M в ТГФ, 66 мл, 3 екв.), потім через 1 год. додавали йодметан (17,2 мл, 5 екв.). Через 10 хв реакційну суміш гасили насиченим розчином $NH_4Cl$, екстрагували за допомогою EtOAc і об'єднані органічні шари сушили та концентрували з отриманням цільового продукту (18,7 г, 100 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м. ч. 7.31 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.89/1.85 (d+d, 4H), 1.23/1.15 (d+d, 4H), 1.16/1.05 (d+d, 2H), 0.83 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 139.2, 138.0, 105.2, 67.8, 57.8, 54.4, 50.6, 48.8, 44.8, 41.5, 35.7, 29.6, 11.8; MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{17}H_{26}BrN_2$: 337.1279 знайдено: 337.1289.

Стадія E: 2-[[3,5-диметил-7-[(5-метилпіразол-1-іл)метил]-1-адамантил]окси]етанол

Суміш продукту зі Стадії D (18,7 г, 55,3 ммоль), етиленгліколю (123 мл, 40 екв.) і DIPEA (48,2 мл, 5 екв.) перемішували за 120 °C протягом 6 год. Після цього реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували за допомогою EtOAc, і об'єднані органічні шари сушили та концентрували з отриманням цільового продукту (18,5 г, 105 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м. ч. 7.29 (d, 1H), 5.99 (d, 1H), 4.45 (t, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.39 (q, 2H), 3.32 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.34 (s, 2H), 1.27/1.21 (d+d, 4H), 1.13/1.07 (d+d, 4h), 1.04/0.97 (d+d, 2h), 0.84 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 139.0, 137.8, 105.1, 74.0, 62.1, 61.5, 58.5, 50.1, 47.0, 46.1, 43.3, 39.7, 33.5, 30.2, 11.9; MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{19}H_{31}N_2O_2$: 319.2386 знайдено: 319.2387.

Стадія F: трет-бутилдифеніл-[2-[[3,5-диметил-7-[(5-метилпіразол-1-іл)метил]-1-адамантил]окси]етокси]силан

До суміші продукту зі Стадії E (17,6 г, 55,3 ммоль) та імідазолу (5,65 г, 1,5 екв.) в ДХМ (150 мл) додавали трет- бутилхлордифенілсилан (18,6 г, 1,2 екв.), і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, гептан і MTBE як елюенти) призводило до отримання цільового продукту (27,0 г, 87,8 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м. ч. 7.72-7.34 (m, 10h), 7.29 (d, 1h), 5.99 (br., 1H), 3.78 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.33 (s, 2H), 1.26/1.18 (d+d, 4H), 1.12/1.06 (d+d, 4H), 1.03/0.96 (d+d, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.82 (s, 6H); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 139.0, 137.8, 105.1, 74.2, 64.4, 61.7, 58.5, 50.0, 46.9, 46.0, 43.4, 39.6, 33.5, 30.1, 27.1, 19.3, 11.9; MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{35}H_{49}N_2O_2Si$: 557.3563 знайдено: 557.3564.

Стадія G: трет-бутилдифеніл-[2-[[3-[(4-йод-5-метилпіразол-1-іл)метил]-5,7-диметил-1-адамантил]окси]етокси]силан

До розчину продукту зі Стадії F (27,0 г, 48,56 ммоль) в ДМФА (243 мл) додавали N-йодсукцинімід (13,6 г, 1,25 екв.), і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. Після розведення водою суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином тіосульфату натрію та соляним розчином, сушили та концентрували з отриманням цільового продукту (30,1 г, 90 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м. ч. 7.68-7.37 (m, 10h), 7.45 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.30 (s, 2H), 1.26/1.17 (d+d, 4H), 1.12/1.05 (d+d, 4H), 1.00/0.96 (d+d, 2h), 0.98 (s, 9H), 0.82 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 142.5, 140.8, 133.7, 64.4, 61.7, 60.3,

59.9, 49.9, 46.8, 45.9, 43.2, 39.7, 33.5, 30.1, 27.1, 19.3, 12.2; MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{35}H_{48}IN_2O_2Si$: 683.2530 знайдено: 683.2533.

Стадія H: трет-бутилдифеніл-[2-[[3,5-диметил-7-[[5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]метил]-1-адамантил]оксі]етокси]силан

До продукту зі Стадії G (17,5 г, 25,6 ммоль) у ТГФ (128 мл) за 0 °C додавали хлор(ізопропіл)магній-LiCl (1,3 М у ТГФ, 24 мл, 1,2 екв.), перемішували протягом 40 хв, обробляли 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороланом (15,7 мл, 3 екв.), і реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. Після розведення насиченим розчином $NH_4Cl$ і екстрагування за допомогою EtOAc об'єднані органічні фази концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, гептан і MTBE як елюенти) з отриманням цільового продукту (15,2 г, 86,9 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м. ч. 7.65 (dm, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (tm, 2H), 7.40 (tm, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.35-0.94 (m, 12h), 1.24 (s, 12h), 0.97 (s, 9H), 0.83 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 146.9, 144.3, 135.6, 130.2, 128.2, 104.7, 83.0, 74.2, 64.4, 61.7, 58.4, 30.1, 27.1, 25.2, 19.3, 12.0; MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{41}H_{60}BN_2O_4Si$: 683.4415 знайдено: 683.4423.

Синтез 13: метил 3-бром-6-(метиламіно)піридин-2-карбоксилат

Стадія A: метил 6-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-бром-піридин-2-карбоксилат

До метил 6-аміно-3-бромпіридин-2-карбоксилату (25,0 г, 108,2 ммоль) і DMAP (1,3 г, 0,1 екв.) у ДХМ (541 мл) за 0 °C додавали $Boc_2O$ (59,0 г, 2,5 екв.), і реакційну суміш перемішували протягом 2,5 год. Після додавання насиченого розчину $NaHCO_3$ і екстрагування за допомогою ДХМ об'єднані органічні фази сушили та концентрували з отриманням цільового продукту (45,0 г, 72,3 %).

РХ/МС ($C_{17}H_{23}BrN_2O_6Na$) 453 $[M+H]^+$.

Стадія B: метил 3-бром-6-(трет-бутоксикарбоніламіно)піридин-2-карбоксилат

До продукту зі Стадії A (42,7 г, 74,34 ммоль) в ДХМ (370 мл) за 0 °C додавали ТФО (17,1 мл, 3 екв.), і реакційну суміш перемішували протягом 18 год. Після промивання насиченим розчином $NaHCO_3$ і соляним розчином об'єднані органічні фази сушили, концентрували й очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, гептан і EtOAc як елюенти) з отриманням цільового продукту (28,3 г, 115,2 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м. ч. 10.29 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.46 (s, 9H) $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 165.6, 153.1, 151.8/148.3, 143.5, 116.3, 109.2, 53.2, 28.4. РХ/МС ($C_{12}H_{15}BrN_2O_4Na$) 353 $[M+H]^+$.

Стадія C: метил 3-бром-6-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піридин-2-карбоксилат

До продукту зі Стадії B (2,96 г, 8,93 ммоль) в ацетоні (45 мл) додавали $Cs_2CO_3$ (8,7 г, 3 екв.) і йодметан (0,67 мл, 1,2 екв.), і реакційну суміш перемішували протягом 3 год. Після розведення водою й екстрагування за допомогою EtOAc об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, сушили та концентрували з отриманням цільового продукту (3,5 г, 112 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м. ч. 8.13 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 165.5, 153.6, 153.6, 147.5, 142.8, 122.5, 111.3, 82.0, 53.3, 34.3, 28.2; MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{13}H_{18}BrN_2O_4$: 345.0450 знайдено: 345.0429.

Стадія D: метил 3-бром-6-(метиламіно)піридин-2-карбоксилат

Продукт зі Стадії C (3,0 г, 8,9 ммоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафторізопропанолі (90 мл) перемішували за 100 °C протягом 18 год. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, гептан і EtOAc як елюенти) призводило до отримання цільового продукту (2,1 г, 96 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м. ч. 7.63 (d, 1H), 7.04 (q, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.73 (d, 3h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 166.6, 158.2, 148.2, 141.3, 112.1, 101.3, 52.9, 28.3; MCBP-EPI (m/z): $[M]^+$, розраховано для $C_8H_9BrN_2O_2$: 243.9847 знайдено: 243.9843.

Синтез 14: метил 3-[1-[[3,5-диметил-7-[2-(п-толілсульфонілоксі)етокси]-1-адамантил]метил]-5-метилпіразол-4-іл]-6-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]піридин-2-карбоксилат

Стадія A: метил 3-[1-[[3-[2-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксіетокси]-5,7-диметил-1-адамантил]метил]-5-метилпіразол-4-іл]-6-(метиламіно)піридин-2-карбоксилат

Суміш продукту Синтезу 13 (2,07 г, 8,45 ммоль), продукту Синтезу 12 (6,9 г, 1,2 екв.), $Cs_2CO_3$ (8,26 г, 3 екв.) і Pd (AtaPhos)$_2Cl_2$ (374 мг, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (51 мл) і воді (8,5 мл) перемішували за 80 °C протягом 1 год. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, гептан і EtOAc як елюенти) призводило до отримання цільового продукту (4,5 % г, 74 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м. ч. 7.66 (dm, 4H), 7.47-7.38 (m, 6H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.78 (q, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.46 (t, 2h), 2.77 (d, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.35 (s, 2h), 1.27/1.20 (d+d, 4h), 1.14/1.09 (d+d, 4H), 1.05/0.97 (d+d, 2h), 0.98 (s, 9H), 0.84 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 140.1, 137.4, 135.6, 130.2/128.3, 109.8, 74.2, 64.4, 61.7, 58.9, 52.2, 50.0, 46.9, 46.0, 43.4, 39.8, 33.5, 30.1, 28.4, 27.1, 10.8; MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{43}H_{57}N_4O_4Si$: 721.4149 знайдено: 721.4148.

Стадія B: метил 3-[1-[[3-[2-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксіетокси]-5,7-диметил-1-адамантил]метил]-5-метилпіразол-4-іл]-6-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]піридин-2-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії A та здійснюючи реакцію зі зворотним холодильником протягом 18 год., отримували 4,7 г (86 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м. ч. 7.78 (dm, 1H), 7.69-7.36 (m, 10H), 7.63 (q, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 2.36 (d, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.40-0.94 (m, 12H), 0.97 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), 0.85 (s, 6H), -0.11 (s, 9H); MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{61}H_{79}N_8O_5SSi_2$: 1091.5433 знайдено: 1091.5426.

Стадія C: метил 3-[1-[[3-(2-гідроксіетокси)-5,7-диметил-1-адамантил]метил]-5-метилпіразол-4-іл]-6-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]піридин-2-карбоксилат

До продукту зі Стадії B (1,0 г, 0,916 ммоль) у ТГФ (9 мл) за 0 °C додавали 1 M розчин TBAF у ТГФ (1,0 мл, 1,1 екв.), і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Після гашення реакційної суміші насиченим розчином $NH_4Cl$ та екстрагування за допомогою EtOAc об'єднані органічні фази сушили, концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, ДХМ і MeOH як елюенти) з отриманням цільового продукту (752 мг, 96 %).

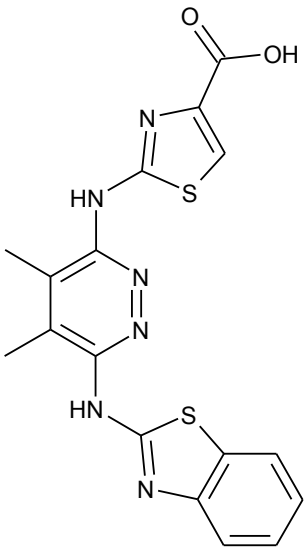
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д. 7.79 (dm, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.46 (t, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.42-0.96 (m, 12H), 0.92 (m, 2H), 0.86 (s, 6H), -0.10 (s, 9H); MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{45}H_{61}N_8O_5SSi$: 853.4255 знайдено: 853.4256.

Стадія D: метил 3-[1-[[3,5-диметил-7-[2-(п-толілсульфонілоксі)етокси]-1-адамантил]метил]-5-метилпіразол-4-іл]-6-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]піридин-2-карбоксилат

До продукту зі Стадії C (752 мг, 0,88 ммоль) і триетиламіну (0,5 мл, 4 екв.) у ДХМ (4,4 мл) додавали п-толілсульфоніл-4-метилбензолсульфонат (575,4 мг, 1,76 ммоль, 2 екв.), та реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, гептан і EtOAc як елюенти) призводило до отримання цільового продукту (722 мг, 81 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м. ч. 7.79 (dm, 1H), 7.76 (dm, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.46 (dm, 2H), 7.43 (td, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.25 (td, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.31-0.94 (m, 12H), 0.92 (t, 2H), 0.83 (s, 6H), -0.10 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д. 141.2, 137.5, 130.6, 128.1, 127.2, 123.4, 123.4, 123.1, 114.7, 112.0, 72.9, 71.5, 66.7, 58.8, 58.4, 52.6, 36.6, 30.1, 21.6, 17.8, 17.4, 10.8, -0.9; MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{52}H_{67}N_8O_7S_2Si$: 1007.4343 знайдено: 1007.4344.

Приклад 1: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильового оброблення завантажували етил 2-амінотіазол-4-карбоксилат (71 мг, 0,41 ммоль, 1,2 екв.), продукт Синтезу 9а (100 мг, 0,34 ммоль, 1 екв.), ксантфос (0,03 ммоль, 0,1 екв.), трис(дибензилиденацетон)дипаладій(0) (15,8 мг, 0,02 ммоль, 0,05 екв.) та карбонат цезію (134,5 мг, 0,41 ммоль, 1,2 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (х3) і потім додавали толуол (6 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 180 °С протягом 1,5 год. під мікрохвильовим опроміненням. Суміш розподіляли між етилацетатом (100 мл) і соляним розчином (50 мл), а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту (63 мг, 0,15 ммоль, 43 %).

РХ/МС ($C_{19}H_{18}N_6O_2S_2$) 427 $[M+H]^+$; RT 1.32 (PXMC-V-B1)

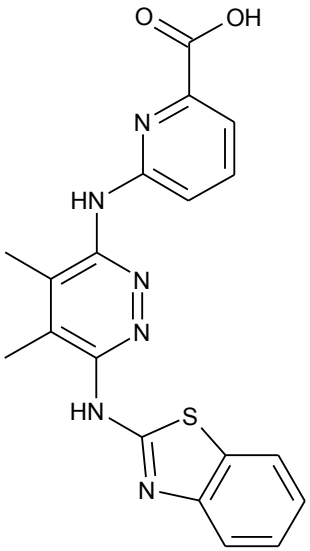
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 10.87 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.37 (t, J=7.59 Гц, 1H), 7.20 (t, 1H), 4.30 (q, J=7.10 Гц, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.11 Гц, 3H).

Стадія В: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії А (38 мг, 0,09 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду літію (90 мкл, 0,18 ммоль, 2 екв.), суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 30 хв, потім нагрівали за 40 °С протягом 1 год., і на закінчення за 80 °С протягом 1 год. Потім реакційній суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища, реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (10 мл) і водою (10 мл), pH доводили до 6. Водну фазу концентрували у вакуумі, залишок розтирали з водою та збирали за допомогою фільтрування. Промивання водою, діетиловим ефіром, потім дихлорметаном і подальше сушіння у вакуумі призводило до отримання цільового продукту у вигляді твердої помаранчевої речовини (14 мг, 0,04 ммоль, 39 %).

МСВР-EPI (m/z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{17}H_{15}N_6O_2S_2$: 399.0692, знайдено: 399.0729.

Приклад 2: 6-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)піридин-2-карбонова кислота



Стадія А: етил 6-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)піридин-2-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильового оброблення завантажували етил 6-амінопіридин-2-карбоксилат (171 мг, 1,03 ммоль, 1,5 екв.), продукт Синтезу 9а (200 мг, 0,69 ммоль, 1 екв.), ксантфос (39,8 мг, 0,07 ммоль, 0,1 екв.), тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (31,5 мг, 0,03 ммоль, 0,05 екв.) та карбонат цезію (336 мг, 1,03 ммоль, 1,5 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали толуол (5 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 180 °С протягом 3 год. під мікрохвильовим опроміненням. Суміш розбавляли етилацетатом і водою і фільтрували через невелике набивання целіту. Органічний шар промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію), фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в гексані призводило до отримання цільової сполуки у вигляді жовтої, склоподібної твердої речовини (55 мг, 0,13 ммоль, 19 %).

РХ/МС ($C_{21}H_{20}N_6O_2S$) 421 $[M+H]^+$; RT 1.17 (РХМС-V-B1)

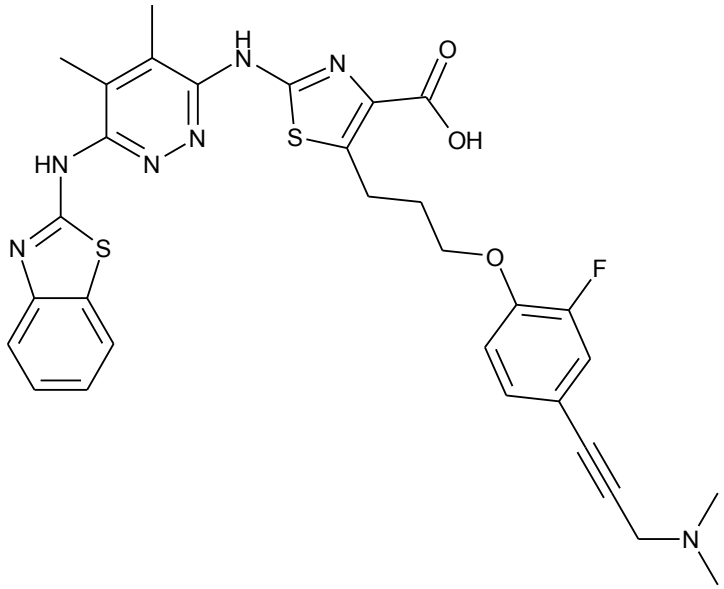
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.91 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.84 (dd, J=7.32, 8.47 Гц, 1H), 7.66 (d, J=8.47 Гц, 1H), 7.55 (d, J=7.20 Гц, 1H), 7.37 (t, J=7.73 Гц, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.32 (q, J=7.13 Гц, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.10 Гц, 3H).

Стадія В: 6-({6-[1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)піридин-2-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії А (50 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду літію (0,12 мл, 0,24 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали за 90 °С протягом 1 год. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розчинник упарювали у вакуумі та залишок розтирали з водою та збирали за допомогою фільтрування з одержанням цільового продукту у вигляді твердої помаранчевої речовини (9 мг, 0,02 ммоль, 19 %).

МСВР-EPI (m/z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{19}H_{17}N_6O_2S$: 393.1128, знайдено: 393.1163.

Приклад 3: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфеноксі}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфеноксі}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильового оброблення завантажували продукт Синтезу 9a (376 мг, 1,29 ммоль, 1,5 екв.), продукт Синтезу 3u (350 мг, 0,86 ммоль, 1 екв.), карбонат цезію (394 мг, 1,21 ммоль, 1,4 екв.), ксантфос (49,9 мг, 0,09 ммоль, 0,1 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (39,5 мг, 0,04 ммоль, 0,05 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали трифтортолуол (10 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 180 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 43 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді яскраво-жовтої склоподібної речовини (266 мг, 0,4 ммоль, 47 %).

РХ/МС ($C_{33}H_{34}FN_7O_3S_2$) 660 $[M+H]^+$; RT 1.18 (PXMC-V-B1)

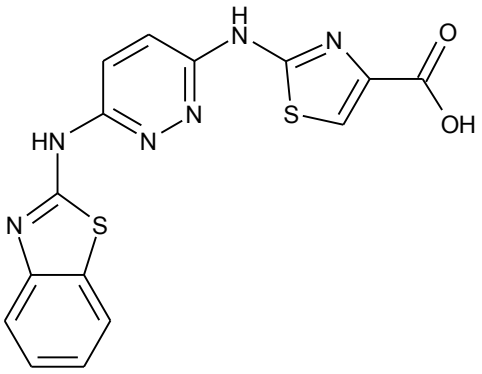
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.31 (br s, 1H), 10.81 (br s, 1H), 7.88 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.50 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.37 (ddd, J=8.2, 7.3, 1.3 Гц, 1H), 7.31 (dd, J=11.9, 2.0 Гц, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 3H), 4.26 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.16 (t, J=6.2 Гц, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.30 (t, J=7.6 Гц, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.14 (q, J=7.2, 6.5 Гц, 2H), 1.29 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфеноксі}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії A (266 мг, 0,4 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) додавали 2M водний розчин гідроксиду літію (0,4 мл, 0,81 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 3 год. Потім реакційній суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища, суміш концентрували у вакуумі та розтирали з водою (10 мл). Тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали водою та сушили у вакуумі з одержанням цільового продукту у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини (209 мг, 0.33 ммоль, 82 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{31}H_{31}FN_7O_3S_2$: 632.1908, знайдено: 632.1914.

Приклад 4: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі колбу завантажували продукт Синтезу 9b (500 мг, 1,9 ммоль, 1 екв.), етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (393 мг, 2,28 ммоль, 1,2 екв.), карбонат цезію (930 мг, 2,85 ммоль, 1,5 екв.), ксантфос (110 мг, 0,19 ммоль, 0,1 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (87,1 мг, 0,1 ммоль, 0,05 екв.). Колбу вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали толуол (20 мл). Суміш потім барботували азотом (15 хв) і нагрівали за 180 °C протягом 1,5 год. під мікрохвильовим опроміненням. Суміш розподіляли між дихлорметаном (200 мл) та водою (200 мл), а органічну фазу концентрували у вакуумі. Сиру речовину розтирали з дихлорметаном і відфільтровували, промивали дихлорметаном і сушили з одержанням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (417 мг, 1,05 ммоль, 55 %).

РХ/МС ($C_{17}H_{14}N_6O_2S_2$) 397 $[M+H]^+$; RT 1.20 (PXMC-V-B1)

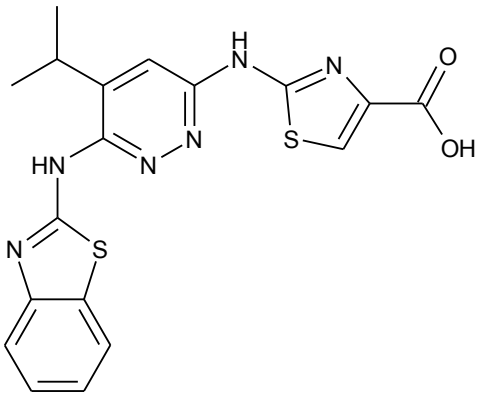
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.86 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.52 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2H), 1.32 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії A (417 мг, 1,05 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл) додавали 2M водний розчин гідроксиду літію (1,05 мл, 2,09 ммоль, 2 екв.), і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища, потім розчинник видаляли у вакуумі, а залишок розтирали з ацетоном з наступним розтиранням з 1:1 сумішшю ізопропанол/вода. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрування та сушили у вакуумі з одержанням цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (161 мг, 0,43 ммоль, 42 %).

МСВР-EPI (m/z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{15}H_{11}N_6O_2S_2$: 371.0379, знайдено: 371.0404.

Приклад 5: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильового оброблення завантажували продукт Синтезу 9cb (367 мг, 1,2 ммоль, 1 екв.), етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (249 мг, 1,44 ммоль, 1,2 екв.), карбонат цезію (589 мг, 1,81 ммоль, 1,5 екв.), ксантфос (69,7 мг, 0,12

ммоль, 0,1 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (55,1 мг, 0,06 ммоль, 0,05 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали толуол (10 мл). Суміш барботували азотом (15 хв) і потім нагрівали за 180 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Суміш розподіляли між етилацетатом та водою, і водну фазу екстрагували етилацетатом. О'бєднану органіку промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини (303 мг, 0,69 ммоль, 57 %).

РХ/МС ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; RT 1.39 (PXMC-V-B1)

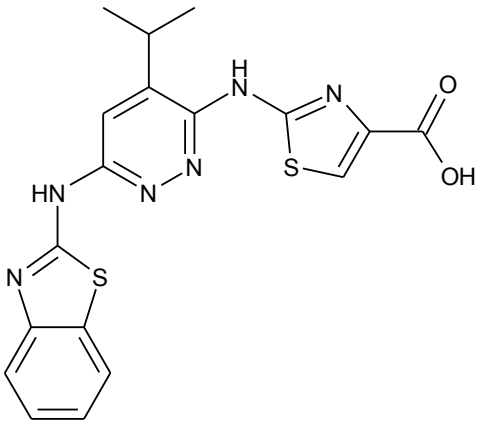
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.03 (d, J=233.3 Гц, 1H), 11.72 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 - 7.09 (m, 5H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.33 (s, 1H), 1.32 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.25 (d, J=6.8 Гц, 6H).

Стадія B2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії А (300 мг, 0,68 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду літію (0,68 мл, 1,36 ммоль, 2 екв.), і реакційну суміш нагрівали за 60 °C протягом 18 год. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водою та підкисляли 2М водним розчином хлороводневої кислоти. Отриману в результаті тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, промивали водою та сушили у вакуумі з одержанням коричневої твердої речовини (130 мг, 0,32 ммоль, 46 %) [у вигляді солі з хлороводневою кислотою].

МСВР-EPI (m/z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$: 413.0849, знайдено: 413.0885.

Приклад 6: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія А: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі колбу завантажували продукт Синтезу 9са (500 мг, 1,64 ммоль, 1 екв.), етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (339 мг, 1,97 ммоль, 1,2 екв.), ксантфос (94,9 мг, 0,16 ммоль, 0,1 екв.), карбонат цезію (802 мг, 2,46 ммоль, 1,5 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (75,1 мг, 0,08 ммоль, 0,05 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали толуол (20 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 200 °C протягом 1,5 год. під мікрохвильовим опроміненням. Додавали додаткові кількості ксантфосу (94,9 мг, 0,16 ммоль, 0,1 екв.) і тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (75,1 мг, 0,08 ммоль, 0,05 екв.), суміш барбутували азотом (10 хв) і потім нагрівали протягом 3 годин під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, водну фазу екстрагували етилацетатом, а об'єднану органіку промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 55 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді помаранчевої твердої речовини (147 мг, 0,33 ммоль, 20 %).

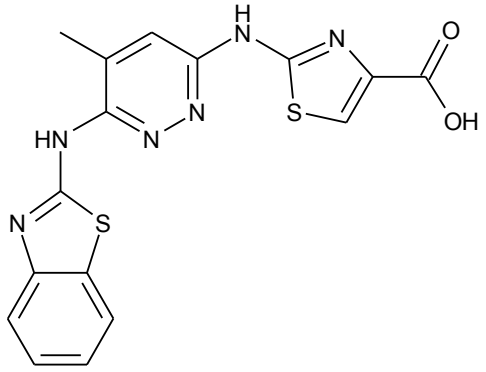
РХ/МС ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; RT 1.35 (PXMC-V-B1)

Стадія В: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії А (147 мг, 0,33 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду літію (0,33 мл, 0,67 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок вносили у воду та підкисляли до pH 6. Водну фазу екстрагували етилацетатом і органіку сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 4,3 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (7 мг, 0,02 ммоль, 5 %).

MCBP-EPI (m/z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$: 413.0849, знайдено: 413.0886.

Приклад 7: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}аміно) - 1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильового оброблення завантажували продукт Синтезу 9db (400 мг, 1,45 ммоль, 1 екв.), етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (373 мг, 2,17 ммоль, 1,5 екв.), карбонат цезію (706 мг, 2,17 ммоль, 1,5 екв.), тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (66,2 мг, 0,07 ммоль, 0,05 екв.) та ксантфос (83,6 мг, 0,14 ммоль, 0,1 екв.) Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали толуол (15 мл). Суміш барботували азотом (5 хв) і потім нагрівали за 150 °C протягом 2 год. під мікрохвильовим опроміненням. Додавали додаткові кількості етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилату (375 мг, 2,17 ммоль, 1,5 екв.), ксантфосу (83,6 мг, 0,14 ммоль, 0,1 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (66,2 мг, 0,07 ммоль, 0,05 екв.), суміш барботували азотом (5 хв) і потім нагрівали за 180 °C протягом 1 години під мікрохвильовим опроміненням. Суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 4,3 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу у воді з одержанням цільового продукту (169 мг, 0,41 ммоль, 28 %).

РХ/МС ($C_{18}H_{16}N_6O_2S_2$) 413 $[M+H]^+$; RT 1.27 (PXMC-V-B1)

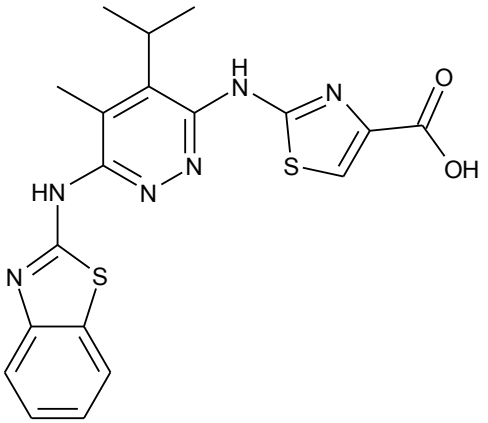
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.81 (s, 1H), 11.04 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.39 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.21 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Стадія В: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До перемішаної суспензії продукту зі Стадії А (169 мг, 0,41 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду літію (0,49 мл, 0,49 ммоль, 1,2 екв.), і суміш перемішували за 100 °C протягом 4,5 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Сирий продукт суспендували в 2:1 суміші ізопропанол/вода та перемішували протягом 30 хв. Тверді речовини збирали за допомогою фільтрування та сушили у вакуумі з одержанням цільового продукту у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини (17 мг, 0.04 ммоль, 11 %) [у вигляді солі літію].

MCBP-EPI (m/z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{16}H_{13}N_6O_2S_2$: 385.0536, знайдено: 385.0567.

Приклад 8: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метил-4-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метил-4-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильового оброблення завантажували продукт Синтезу 9ea (300 мг, 0,94 ммоль, 1 екв.), етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (243 мг, 1,41 ммоль, 1,5 екв.), карбонат цезію (460 мг, 1,41 ммоль, 1,5 екв.), ксантфос (218 мг, 0,38 ммоль, 0,4 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (172,4 мг, 0,18 ммоль, 0,2 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали толуол (4 мл). Суміш барботували азотом (15 хв) і потім нагрівали за 180 °C протягом 2 год. під мікрохвильовим опроміненням. Суміш концентрували у вакуумі та залишок адсорбували на Isolute. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 4,3 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту (22 мг, 0,05 ммоль, 5 %).

РХ/МС ($C_{21}H_{22}N_6O_2S_2$) 455 $[M+H]^+$; RT 1.42 (PXMC-V-B1)

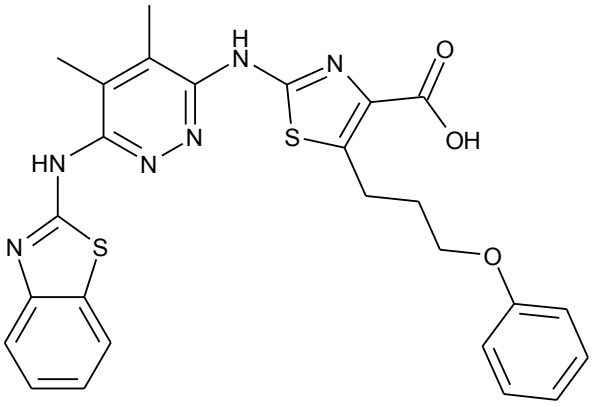
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.38 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.20 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.66 (p, J=7.0 Гц, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.35 (d, 6H), 1.32 (t, 3H).

Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метил-4-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії A (22 мг, 0,05 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (2 мл) та метанолі (0,5 мл) додавали 2M водний розчин гідроксиду літію (50 мкл, 0,1 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали за 75 °C протягом 1 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину знову переносили у воду (2 мл) і pH доводили до 6. Органіку екстрагували етилацетатом (20 мл), сушили (сульфат магнію), концентрували у вакуумі та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді світло-помаранчевої твердої речовини (19 мг, 0,04 ммоль, 92 %).

МСВР-EPI (m/z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{19}H_{19}N_6O_2S_2$: 427.1005, знайдено: 427.1043.

Приклад 9: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(3-феноксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(3-феноксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильової обробки завантажували продукт Синтезу 9a (45,7 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.), продукт Синтезу 3v (48,2 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.), ксантфос (9,1 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.), тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (7,2 мг, 0,01 ммоль, 0,05 екв.) та карбонат цезію (61,5 мг, 0,19 ммоль, 1,2 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали толуол (2 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 180 °C протягом 2 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та водою, потім послідовно промивали водою та соляним розчином. Органічну фазу сушили (сульфат магнію) і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої склоподібної речовини (19,2 мг, 0,03 ммоль, 22 %).

РХ/МС ($C_{28}H_{28}N_6O_3S_2$) 561 $[M+H]^+$; RT 1.51 (PXMC-V-B1)

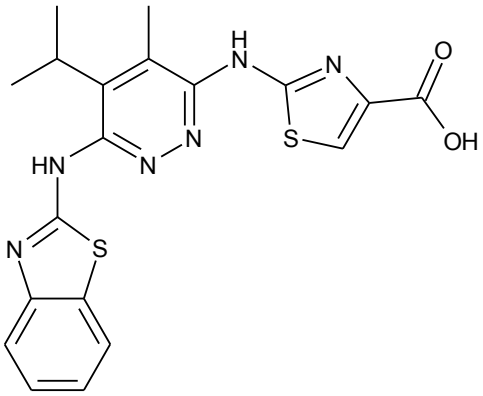
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.81 (br s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.00-6.89 (m, 3H), 4.27 (q, J=7.2 Гц, 2H), 4.06 (t, J=6.2 Гц, 2H), 3.30 (d, J=8.3 Гц, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (q, 2H), 1.30 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(3-феноксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії A (19 мг, 0,03 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (2 мл) додавали 2M водний розчин гідроксиду літію (14,2 мл, 0,34 ммоль, 10 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 10 год. Потім реакційній суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища, розчинник видаляли у вакуумі, залишок розтирали з водою, а сирий продукт збирали за допомогою фільтрування. Очищення за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ (метод ВЕРХ-V-A2) призводило до отримання цільового продукту у вигляді бежевої твердої речовини (3,5 мг, 6.6 мкмоль, 19 %).

МСВР-EPI (m/z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{26}H_{25}N_6O_3S_2$: 533.1424, знайдено: 533.1460.

Приклад 10: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-метил-5-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-метил-5-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильового оброблення завантажували продукт Синтезу 9eb (114 мг, 0,36 ммоль, 1 екв.), етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (92,4 мг, 0,54 ммоль, 1,5 екв.), карбонат цезію (175 мг, 0,54 ммоль, 1,5 екв.), ксантфос (41,4 мг, 0,07 ммоль, 0,2 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (32,7 мг, 0,04 ммоль, 0,1 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали толуол (4 мл). Суміш барботували азотом (15 хв) і потім нагрівали за 180 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 4,3 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 70 % ацетонітрилу у воді з одержанням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (20 мг, 0,04 ммоль, 12 %).

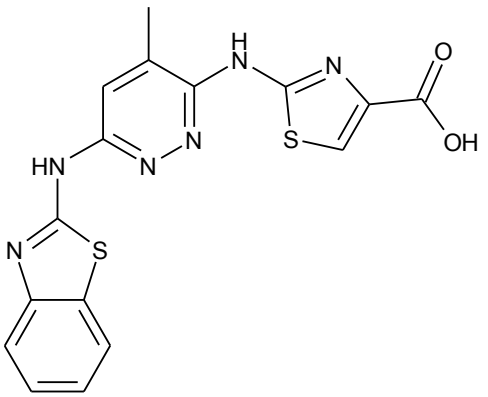
РХ/МС ($C_{21}H_{22}N_6O_2S_2$) 455 $[M+H]^+$; RT 1.45 (PXMC-V-B1).

Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-метил-5-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії А (20 мг, 0,04 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (2 мл) та метанолі (0.5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (3,69 мг, 0,09 ммоль, 2 екв.), і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Продукт вносили у воду (3 мл), підкисляли до pH 6 за допомогою 1М водного розчину хлороводневої кислоти та екстрагували 19:1 сумішшю дихлорметан/ізопропанол. Органічний екстракт сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту у вигляді розсипчастої жовтої твердої речовини (13,5 мг, 0,03 ммоль, 72 %).

MCBP-EPI (m/z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{19}H_{19}N_6O_2S_2$: 427.1005, знайдено: 427.1043.

Приклад 11: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-метилпіридазин-3-іл}аміно) - 1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильового оброблення завантажували продукт Синтезу 9da (240 мг, 0,87 ммоль, 1 екв.), етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (224 мг, 1,3 ммоль, 1,5 екв.), карбонат цезію (424 мг, 1,3 ммоль, 1,5 екв.), тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (39,7 мг, 0,04 ммоль, 0,05 екв.) та ксантфос (50,2 мг, 0,09 ммоль, 0,1 екв.) Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали толуол (15 мл). Суміш барботували азотом (5 хв) і потім нагрівали за 180 °C протягом 3 год. під мікрохвильовим опроміненням. Суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 26 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу у воді з одержанням цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (44 мг, 0,11 ммоль, 12 %).

PX/MC ($C_{18}H_{16}N_6O_2S_2$) 413 $[M+H]^+$; RT 1.24 (PXMC-V-B1)

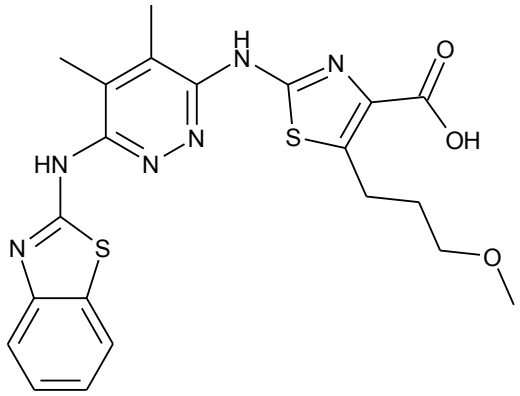
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.61 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.39 (ddd, J=8.2, 7.2, 1.3 Гц, 1H), 7.31 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.22 (ddd, J=8.2, 7.3, 1.2 Гц, 1H), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Стадія В: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії А (44 мг, 0,11 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду літію (0,21 мл, 0,21 ммоль, 2 екв.), і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім концентрували у вакуумі. Тверду речовину розтирали з 4:1 сумішшю ізопропанол/вода (4 мл) і перемішували протягом 30 хв. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, промивали додатковою кількістю холодного ізопропанолу (3 мл) та сушили у вакуумі з одержанням цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (33 мг, 0,09 ммоль, 80 %).

MCBP-EPI (m/z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{16}H_{13}N_6O_2S_2$: 385.0536, знайдено: 385.0572.

Приклад 12: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(3-метоксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(3-метоксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильової обробки завантажували продукт Синтезу 9a (260 мг, 0,89 ммоль, 1 екв.), продукт Синтезу 3w (219 мг, 0,89 ммоль, 1 екв.), ксантфос (51,8 мг, 0,09 ммоль, 0,1 екв.), тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (41 мг, 0,04 ммоль, 0,05 екв.) та карбонат цезію (350 мг, 1,07 ммоль, 1,2 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали толуол (5 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 180 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, послідовно промивали водою та соляним розчином, потім сушили (сульфат магнію) і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (72,5 мг, 0,15 ммоль, 16 %).

PX/MC ($C_{23}H_{26}N_6O_3S_2$) 499 $[M+H]^+$; RT 1.38 (PXMC-V-B1)

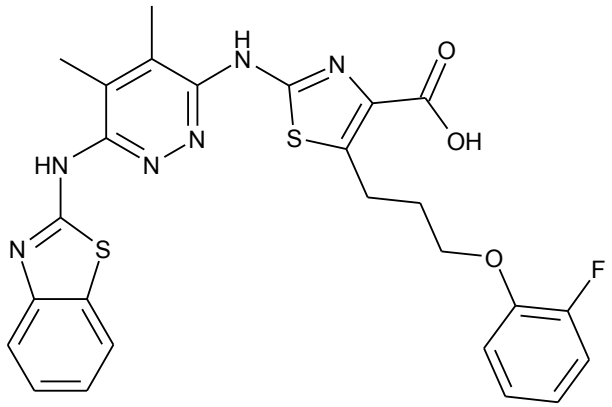
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.76 (br s, 1H), 7.88 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.37 (td, J=8.1, 7.7, 1.3 Гц, 1H), 7.20 (t, J=7.7 Гц, 1H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.41 (t, J=6.3 Гц, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.32 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(3-метоксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії A (72,5 мг, 0,15 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (12,2 мг, 0,29 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 10 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, а розчинник видаляли у вакуумі. Отриманий в результаті залишок розтирали з водою, потім збирали за допомогою фільтрування, промивали водою та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (40,9 мг, 0,09 ммоль, 60 %) [у вигляді солі літію].

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{21}H_{23}N_6O_3S_2$: 471.1268, знайдено: 471.1306.

Приклад 13: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-[3-(2-фторфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-[3-(2-

фторфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильового оброблення завантажували продукт Синтезу 9а (162 мг, 0,56 ммоль, 1 екв.), продукт Синтезу 3х (181 мг, 0,56 ммоль, 1 екв.), ксантфос (36,0 мг, 0,06 ммоль, 0,11 екв.), тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (25,6 мг, 0,03 ммоль, 0,05 екв.) і карбонат цезію (243 мг, 0,75 ммоль, 1,34 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (х3) і потім додавали толуол (4 мл) і диметилформамід (1 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 180 °С протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, послідовно промивали водою та соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5-95 % ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої склоподібної речовини (76,1 мг, 0,13 ммоль, 24 %).

РХ/МС ($C_{28}H_{27}FN_6O_3S_2$) 579 $[M+H]^+$; RT 1.49 (PXMC-V-B1)

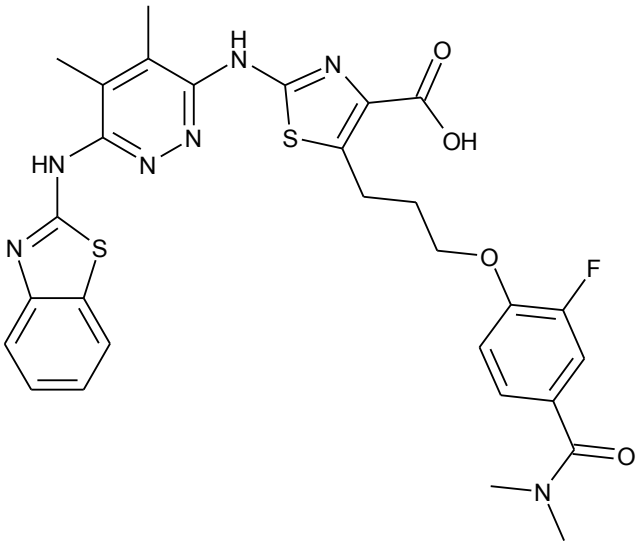
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.78 (br s, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.28-7.08 (m, 4H), 7.00-6.86 (m, 1H), 4.26 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.14 (t, J=6.2 Гц, 2h), 3.30 (d, j=6.8 Гц, 2h), 2.37 (s, 3h), 2.35 (s, 3h), 2.21 - 2.11 (m, 2h), 1.30 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія В: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-[3-(2-фторфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії А (76 мг, 0,13 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (11,02 мг, 0,26 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 8 год. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, а розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5-95 % ацетонітрилу у воді призводило до отримання речовини, яку додатково очищали за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ (метод ВЕРХ-V-A2) з отриманням цільового продукту у вигляді бежевої твердої речовини (7,2 мг, 0,01 ммоль, 10 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{26}H_{24}FN_6O_3S_2$: 551.1330, знайдено: 551.1368.

Приклад 14: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-{3-[4-(диметилкарбамоїл)-2-фторфеноксі]пропіл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія А: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-{3-[4-(диметилкарбамоїл)-2-фторфеноксі]пропіл}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильової обробки завантажували продукт Синтезу 9а (143 мг, 0.49 ммоль, 1 екв.), продукт Синтезу 3у (199 мг, 0,49 ммоль, 1 екв.), ксантфос (28,5 мг, 0,05 ммоль, 0,1 екв.), тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (22,5 мг, 0,02 ммоль, 0,05 екв.) і карбонат цезію (192 мг, 0,59 ммоль, 1,2 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (х3) і потім додавали толуол (4 мл) і диметилформамід (1 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 180 °С протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, потім промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином. Органічний екстракт сушили (сульфат магнію), і

розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої склоподібної речовини (60 мг, 0,09 ммоль, 19 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{32}FN_7O_4S_2$) 650 $[M+H]^+$; RT 1.36 (PXMC-V-B1)

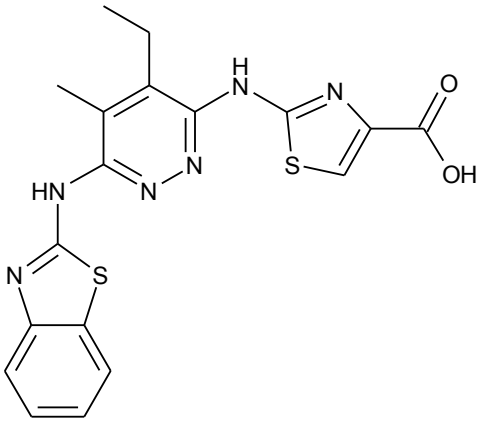
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.77 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 4H), 4.26 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.19 (t, J=6.2 Гц, 2h), 2.97 - 2.94 (m, 2h), 2.93 (s, 6h), 2.37 (s, 3h), 2.35 (s, 3h), 2.18 (q, j=7.3, 6.9 Гц, 2h), 1.29 (t, 3h).

Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-{3-[4-(диметилкарбамоїл)-2-фторфеноксі]пропіл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії A (60 мг, 0,09 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані додавали моногідрат гідроксиду літію (19,4 мг, 0,46 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 14 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, а розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали з водою з подальшим розтиранням з етанолом і потім очищали за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ (метод ВЕРХ-V-A2) з отриманням цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (11,6 мг, 0,02 ммоль, 20 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{29}H_{29}FN_7O_4S_2$: 622.1701, знайдено: 622.1740.

Приклад 15: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-етил-5-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-етил-5-метилпіридазин-3-іл}аміно) - 1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильової обробки завантажували продукт Синтезу 9fa (400 мг, 1,31 ммоль, 1 екв.), етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (316 мг, 1,84 ммоль, 1,4 екв.), карбонат цезію (599 мг, 1,84 ммоль, 1,4 екв.), ксантфос (75,9 мг, 0,13 ммоль, 0,1 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (60,1 мг, 0,07 ммоль, 0,05 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали толуол (15 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 200 °С протягом 2 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу у воді з одержанням цільового продукту (70 мг, 0,16 ммоль, 12 %).

РХ/МС ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; RT 1.37 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 10.88 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1h), 7.38 (t, 1H), 7.20 (t, 1h), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 2.93 (q, J=7.4 Гц, 2h), 2.40 (s, 3h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.09 (t, j=7.4 Гц, 3h).

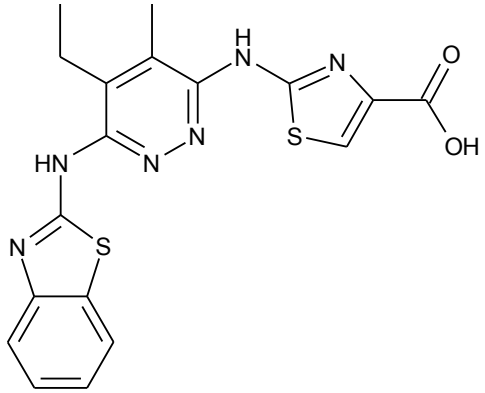
Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-етил-5-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії A (70 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (0,32 мл, 0,32 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 ч. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок потім суспендували у воді, pH доводили до 6 і потім суміш концентрували повторно. Тверду речовину розтирали з ізопропанолом з декількома краплями води, потім збирали за допомогою фільтрування,

промивали ізопропанолом і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (38,8 мг, 0,09 ммоль, 59 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{18}H_{15}N_6O_2S_2$: 411.0703, знайдено: 411.0707.

Приклад 16: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-етил-4-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-етил-4-метилпіридазин-3-іл}аміно) - 1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильової обробки завантажували продукт Синтезу 9fb (300 мг, 0,98 ммоль, 1 екв.), етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (220 мг, 1,28 ммоль, 1,3 екв.), карбонат цезію (449 мг, 1,38 ммоль, 1,4 екв.), ксантфос (57 мг, 0,1 ммоль, 0,1 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (45,1 мг, 0,05 ммоль, 0,05 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали толуол (15 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 200 °C протягом 2 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5 - 95 % ацетонітрилу у воді з одержанням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (54 мг, 0,12 ммоль, 12 %).

РХ/МС ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; RT 1.38 (PXMC-V-B1)

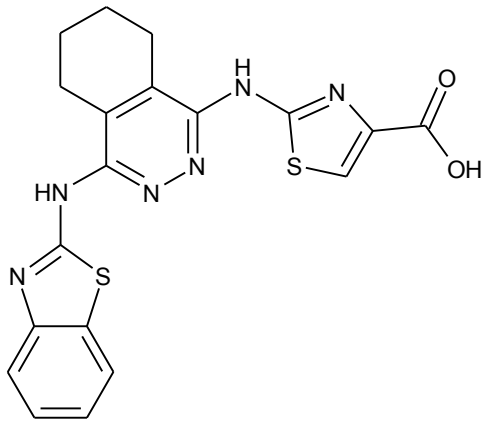
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (BR s, 1H), 7.36 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.18 (t, J=7.5 Гц, 1h), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 2.92 (q, J=7.5, 7.1 Гц, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3H), 1.11 (t, j=7.4 Гц, 3H).

Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-етил-4-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії A (54 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл) додавали 2M водний розчин гідроксиду літію (0,12 мл, 0,25 ммоль, 2 екв.), і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Суміш концентрували у вакуумі, потім суспендували у воді, pH доводили до 5-6, після чого суміш концентрували у вакуумі повторно. Сиру тверду речовину розтирали з водою, перемішували протягом 30 хв, потім збирали за допомогою фільтрування, промивали холодною водою та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (28,9 мг, 0,07 ммоль, 57 %).

MCBP-EPI (m/z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$: 413.0849, знайдено: 413.0848.

Приклад 17: 2-[[4-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1-іл]аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: 4-бром-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1-амін

Суміш 4,0 г 1,4-дибром-5,6,7,8-тетрагідрофталазину (13,7 ммоль) в 50 мл 25 % розчину $NH_3$ у воді витримували за 100 °C протягом 18 год. Після концентрування залишок вносили в метанол, обробляли деревним вугіллям, перемішували, фільтрували, концентрували, вносили в EtOAc, промивали 10 % розчином NaOH, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували з отриманням 1,28 г (41 %) цільового продукту.

РХ-МС-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_8H_{11}BrN_3$: 228, 230, знайдено: 228, 230.

Стадія B: N-(4-бром-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1-іл)-1,3-бензотіазол-2-амін

Суміш 1,05 г продукту зі Стадії A (4,6 ммоль, 1 екв.), 1,8 г 2-бром-1,3-бензотіазолу (8,4 ммоль, 1,8 екв.) і 736 мг гідриду натрію (60 % суспензія, 18,4 ммоль, 3,6 екв.) у 80 мл 1,4-діоксану витримували за нагрівання зі зворотним холодильником протягом 0,5 год. Після охолодження та гасіння реакційної суміші метанолом, суміш концентрували, обробляли водою та продукт відфільтровували і сушили. Тверду речовину розтирали з EtOAc, відфільтровували та сушили з отриманням 1,56 г (94 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д. 11.51 (br., 1H), 7.83 (d, 1H), 7.53 (brd., 1H), 7.38 (td, 1H), 7.22 (td, 1H), 2.75/2.62 (m+m, 4H), 1.79 (m, 4H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м. д. 126.6, 122.9, 122.2, 28.8/24, 21.4/21.1; МСВР-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{15}H_{14}BrN_4S$: 361.0117, знайдено: 361.0107.

Стадія C: етил 2-[[4-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Суміш 120 мг продукту зі Стадії B (0,33 ммоль, 1 екв.), 57 мг етил 2-амінотіазол-4-карбоксилату (0,33 ммоль, 1 екв.), 12 мг $Pd_2(dba)_3$ (0,013 ммоль, 0,04 екв.), 19 мг ксантфосу (0,033 ммоль, 0,1 екв.) і 217 мг $Cs_2CO_3$ (0,66 ммоль, 2 екв.) у 10 мл трифторметилбензолу витримували за 200 °C протягом 0,5 год. Реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою препаративної верх з отриманням 31 мг (21 %) цільового продукту.

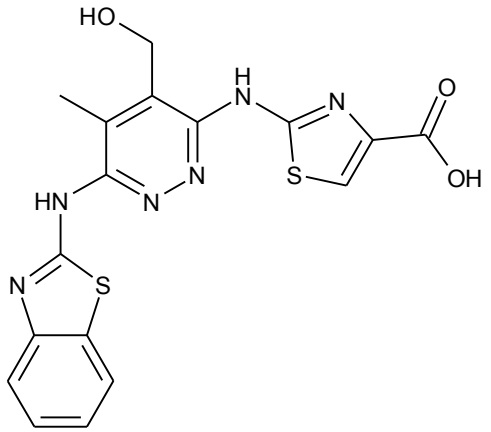
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 7.90 (s, 1H), 7.86 (br., 1H), 7.55 (br., 1H), 7.36 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 4.31 (q, 2H), 2.75 (br., 4H), 1.81 (br., 4H), 1.33 (t, 3H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц ДМСО-$d_6$) δ м. д. 126.3, 122.5, 121.5; МСВР-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{21}H_{21}N_6O_2S_2$: 453.1162, знайдено: 453.1151.

Стадія D: 2-[[4-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1-іл]аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Суміш 31 мг продукту зі Стадії C (0,069 ммоль, 1 екв.), 5,8 мг $LiOH \times H_2O$ (2 екв.) і 8 крапель води в 10 мл 1,4-діоксану витримували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з отриманням 24 мг (83 %) цільового продукту.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{19}H_{17}N_6O_2S_2$: 425.0849, знайдено: 425.0854.

Приклад 18: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-(гідроксиметил)-5-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-[(бензилокси)метил]-5-метилпіридин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильового оброблення завантажували продукт Синтезу 9ga (176 мг, 0,44 ммоль, 1 екв.), етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (115 мг, 0,67 ммоль, 1,5 екв.), карбонат цезію (202 мг, 0,62 ммоль, 1,4 екв.), тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (40,6 мг, 0,04 ммоль, 0,1 екв.) і ксантфос (12,8 мг, 0,02 ммоль, 0,05 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали толуол (15 мл). Суміш барботували азотом (5 хв) і потім нагрівали за 180 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 24 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу у воді з одержанням цільового продукту (82 мг, 0,15 ммоль, 35 %).

PX/MC ($C_{26}H_{24}N_6O_3S_2$) 533 $[M+H]^+$; RT 1.44 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.91 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.43-7.26 (m, 6H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.31 (q, j=7.1 Гц, 2h), 2.40 (s, 3h), 1.33 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-(гідроксиметил)-5-метилпіридин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії A (72 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (5 мл) охолоджували до 0 °C і краплинами додавали 1M розчин трихлориду бору (0,68 мл, 0,68 ммоль, 5 екв.). Суміші потім давали нагрітися до температури навколишнього середовища протягом 2 год. Реакційну суміш гасили додаючи метанол і концентрували у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину розтирали з дихлорметаном, відфільтровували, промивали дихлорметаном і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (54 мг, 0,12 ммоль, 90 %).

PX/MC ($C_{19}H_{18}N_6O_3S_2$) 443 $[M+H]^+$; RT 1.23 (PXMC-V-B1)

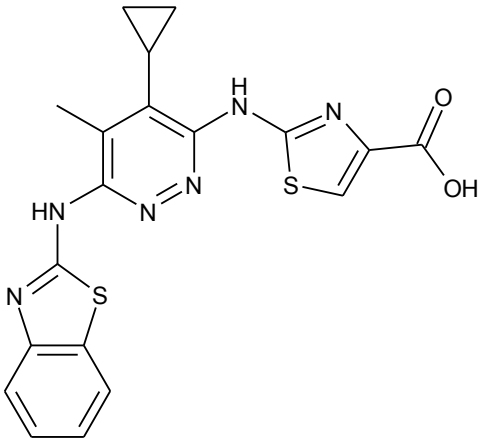
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.51 (d, J=8.0 Гц, 1h), 7.39 (ddd, J=8.2, 7.3, 1.3 Гц, 1H), 7.22 (td, J=7.5, 1.2 Гц, 1h), 4.83 (s, 2h), 4.30 (Q, J=7.1 Гц, 2h), 2.43 (s, 3h), 1.32 (T, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-(гідроксиметил)-5-метилпіридин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (50 мг, 0,11 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали 2M водний розчин гідроксиду літію (0,56 мл, 0,56 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Тверду речовину вносили у воду (5 мл) і нейтралізували до pH 6 за допомогою 1M HCl, і потім концентрували у вакуумі. Тверду речовину розтирали з 4:1 сумішшю ізопропанол/вода (4 мл) і перемішували протягом 30 хв. Тверді речовини збирали за допомогою фільтрування та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді помаранчевої твердої речовини (30 мг, 0,07 ммоль, 64 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{17}H_{15}N_6O_3S_2$: 415.0642, знайдено: 415.0638.

Приклад 19: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-циклопропіл-5-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-циклопропіл-5-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильової обробки завантажували продукт Синтезу 9ha (300 мг, 0,95 ммоль, 1 екв.), етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (245 мг, 1,42 ммоль, 1,5 екв.), карбонат цезію (463 мг, 1,42 ммоль, 1,5 екв.), ксантфос (54,8 мг, 0,09 ммоль, 0,1 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (43,4 мг, 0,05 ммоль, 0,05 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали альфа, альфа, альфа-трифтортолуол (10 мл). Суміш барботували азотом (5 хв) і потім нагрівали за 180 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 26 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (з 0,08 % мурашиної кислоти як модифікатора) у воді (з 0,08 % мурашиної кислоти як модифікатора) з отриманням цільового продукту у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини (67 мг, 0,15 ммоль, 16 %).

РХ/МС ($C_{21}H_{20}N_6O_2S_2$) 453 $[M+H]^+$; RT 1.34 (PXMC-V-B1)

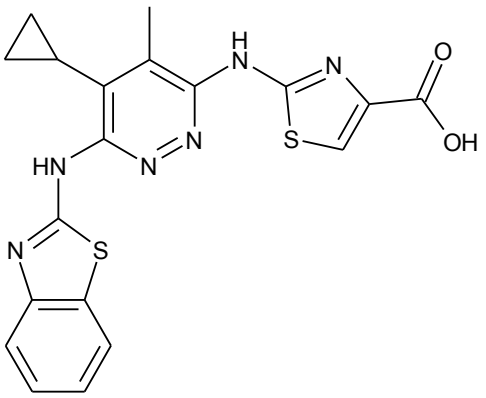
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.37 (BR s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.7 Гц, 1h), 7.51 (s, 1H), 7.38 (td, J=7.7, 1.3 Гц, 1h), 7.20 (t, 1H), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 2.49 (s, 3h), 1.90 (Q, 1H), 1.31 (t, 3h), 1.27 - 1.21 (m, 2h), 0.59 (DT, J=5.9, 3.1 Гц, 2h).

Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-циклопропіл-5-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії A (67 мг, 0,15 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали 2M водний розчин гідроксиду літію (0,15 мл, 0,3 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім вносили у воду і pH доводили до 6 за допомогою 1 н. водного розчину хлороводневої кислоти, після чого повторно концентрували у вакуумі. Розтирання з 5: 1 сумішшю ізопропанол / вода (5 мл) призводило до твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали ізопропанолом і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (28 мг, 0,07 ммоль, 45 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{19}H_{17}N_6O_2S_2$: 425.0849, знайдено: 425.0857.

Приклад 20: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-циклопропіл-4-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-циклопропіл-4-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильової обробки завантажували продукт Синтезу 9hb (219 мг, 0,69 ммоль, 1 екв.), етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (179 мг, 1,04 ммоль, 1,5 екв.), карбонат цезію (338 мг, 1,04 ммоль, 1,5 екв.), ксантфос (40 мг, 0,07 ммоль, 0,1 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (31,7 мг, 0,03 ммоль, 0,05 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали альфа, альфа, альфа-трифтортолуол (15 мл). Суміш барботували азотом (5 хв) і потім нагрівали за 170 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 24 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (що містить 0,08 % мурашиної кислоти) у воді (що містить 0,08 % мурашиної кислоти) з отриманням цільового продукту (54 мг, 0,12 ммоль, 17 %).

РХ/МС ($C_{21}H_{20}N_6O_2S_2$) 453 $[M+H]^+$; RT 1.16 (PXMC-V-B1)

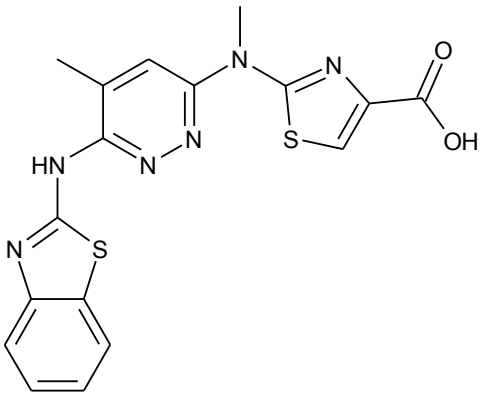
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.86 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1h), 7.55 (br s, 1H), 7.38 (t, J=7.5 Гц, 1h), 7.20 (t, J=7.5 Гц, 1h), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 2.49 (s, 3h), 1.91 (p, j=7.7 Гц, 1h), 1.33 (t, 3h), 1.27-1.21 (m, 2h), 0.59 (DT, J=5.9, 3.1 Гц, 2h).

Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-циклопропіл-4-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії A (54 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду літію (0,24 мл, 0,24 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок вносили у воду та нейтралізували до pH 6 за допомогою 1М водного розчину хлороводневої кислоти та потім концентрували у вакуумі. Тверду речовину розтирали з 4:1 сумішшю ізопропанол/вода (4 мл) і перемішували протягом 30 хв. Тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали холодним ізопропанолом і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді помаранчевої твердої речовини (30 мг, 0,07 ммоль, 59 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{19}H_{17}N_6O_2S_2$: 425.0849, знайдено: 425.0853.

Приклад 21: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: етил 2-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)(метил)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % дисперсія, 240 мг, 6 ммоль, 1,18 екв. в атмосфері азоту повільно додавали до розчину 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (850 мг, 5,21 ммоль, 1,02 екв.) і етил 2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (950 мг, 5,1 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (25 мл) за 0 °C. Суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °C і протягом 18 год. за температури навколишнього середовища з отриманням темно-коричневої суспензії. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію (75 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (250 мл). Екстракти промивали водою (2 × 75 мл) і соляним розчином (75 мл). Розчин сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням 1 % метанолу в дихлорметані призводило до твердої речовини, яку розтирали з діетиловим ефіром (15 мл), відфільтровували, промивали діетиловим ефіром (2 × 10 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (960 мг, 3,07 ммоль, 60 %).

РХ/МС ($C_{12}H_{13}ClN_4O_2S$) 313 $[M+H]^+$; RT 1.17 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.04 (s, 1h), 7.86 (s, 1h), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.83 (s, 3h), 2.43 (s, 3h), 1.32 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія В: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

2-амінобензотіазол (245 мг, 1,63 ммоль, 1,16 екв.) і продукт зі Стадії А (440 мг, 1,41 ммоль, 1 екв. в атмосфері азоту додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (64,4 мг, 0,07 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (81,4 мг, 0,14 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл) і суміш перемішували. Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,75 мл, 4,22 ммоль, 3 екв.) і суміш нагрівали в запаяній трубці за 150 °С протягом 24 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю), з елююванням етилацетатом призводило до отримання жовтої твердої речовини, яку розтирали з метанолом (10 мл), відфільтровували, промивали метанолом (15 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (315 мг, 0,74 ммоль, 53 %).

РХ/МС ($C_{19}H_{18}N_6O_2S_2$) 427 $[M+H]^+$; RT 1.32 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.23 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.39 (td, J=7.7, 1.2 Гц, 1H), 7.22 (t, 1H), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.82 (s, 3h), 2.46 (s, 3h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h).

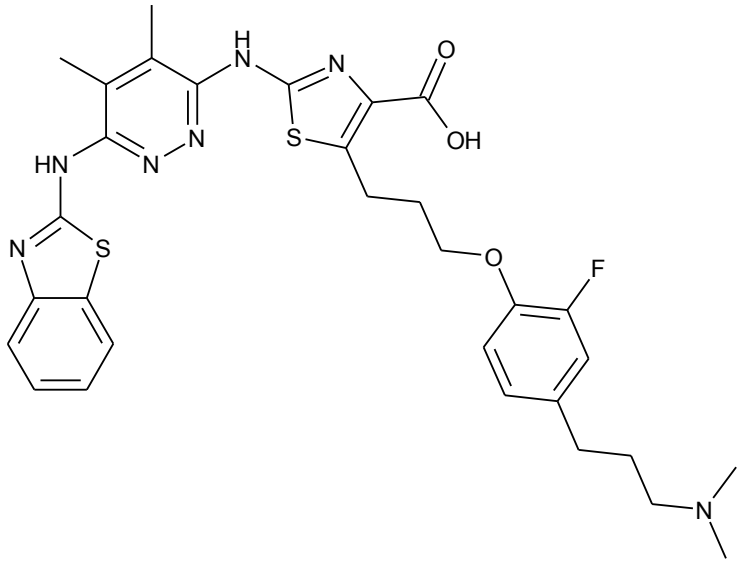
Стадія С: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії В (200 мг, 0,47 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (98,4 мг, 2,34 ммоль, 5 екв.) і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 год. Додавали воду (10 мл) та розчин фільтрували через целіт, тверді речовини промивали водою (5 мл) та об'єднаний фільтрат підкисляли оцтовою кислотою з отриманням блідо-жовтої суспензії. Тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (20 мл) та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-жовтого твердої речовини (150 мг, 0,34 ммоль, 72 %).

РХ/МС ($C_{17}H_{14}N_6O_2S_2$) 399 $[M+H]^+$; RT 1.1 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.21 (br s, 2H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Гц, 1h), 7.39 (ddd, J=8.2, 7.3, 1.3 Гц, 1H), 7.22 (td, J=7.6, 1.2 Гц, 1h), 3.82 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

Приклад 22: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)пропіл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 5-(3-{4-[(1E)-3-(диметиламіно)проп-1-ен-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-2-ацетамідо-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % в мінеральній олії) (1,61 г, 40,3 ммоль, 2,34 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту Синтезу 6b (4,65 г, 24,1 ммоль, 1,4 екв.) у диметилформаміді (70 мл). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 30 хв, потім охолоджували на крижаній бані та повільно додавали розчин продукту Синтезу 3u,

Стадія C (6,57 г, 17,2 ммоль, 1 екв.) у диметилформаміді (30 мл). Через 40 хв реакційної суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 5 год. Суміш охолоджували, підкисляли 2 н. водним HCl і органіку екстрагували етилацетатом і потім 3: 1 сумішшю дихлорметан / ізопропанол. Об'єднану органіку сушили (сульфат магнію), а розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої піни (2,26 г, 5,69 ммоль, 33 %) яку використовували на наступних стадіях без додаткового очищення. Зразок речовини додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (метод BPEX-V-A1) з отриманням аналітичних даних.

РХ/МС ($C_{22}H_{28}FN_3O_4S$) 450 $[M+H]^+$; RT 0.75 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.25-7.08 (m, 2h), 7.05 (dd, J=8.5, 2.0 Гц, 1H), 6.45 (dt, J=12.0, 1.9 Гц, 1h), 5.69 (dt, J=12.4, 6.4 Гц, 1H), 4.23 (qd, J=7.1, 2.2 Гц, 2h), 4.09 (t, 2H), 3.27 (t, j=7.5 Гц, 2H), 3.11 (dd, J=6.4, 1.9 Гц, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.27 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Стадія B: етил 2-аміно-5-(3-{4-[(1E)-3-(диметиламіно)проп-1-ен-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (2,25 г, 4,99 ммоль, 1 екв.) в етанолі (40 мл) додавали хлороводневу кислоту (4М в 1,4-діоксані; 12,5 мл, 49,9 ммоль, 10 екв.), і суміш нагрівали за 60 °C протягом 18 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, а розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-20 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання сирого продукту. Його розчиняли в метанолі та завантажували на змочений метанолом картридж SCX-2 (10 г). Виконання елюювання метанолом з подальшим елююванням 3,5 н. метанольним аміаком і після цього упарювання призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (2,07 г, 5,07 ммоль, 100 %).

РХ/МС ($C_{20}H_{26}FN_3O_3S$) 408 $[M+H]^+$; RT 0.71 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.34 (br s, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 3H), 6.74 (d, J=11.9 Гц, 1H), 5.80 (dt, J=12.5, 6.5 Гц, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.03 (dd, 2h), 3.14 (t, j=7.5 Гц, 2h), 2.73 (s, 6h), 2.02 (p, j=6.3 Гц, 2h), 1.24 (t, 3h).

Стадія C: етил 2-аміно-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)пропіл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії B (0,84 г, 2,06 ммоль, 1 екв.) в 1:1 суміші етилацетат / метанол (40 мл) завантажували в колбу, що містить гідрат оксиду платини(IV) (на кінчику шпателя) в атмосфері азоту. Посудину вакуумували та знову заповнювали азотом (x3), потім вакуумували, створювали атмосферу водню та струшували за температури навколишнього середовища протягом 72 год. Суміш фільтрували через целіт (10 г попередньо заповнений картридж), елюювали метанолом і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-20 % метанолу (що містить 20 % аміаку) в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (519 мг, 1,27 ммоль, 53 %).

РХ/МС ($C_{20}H_{28}FN_3O_3S$) 410 $[M+H]^+$; RT 0.70 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.15 - 7.03 (m, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.95 (dt, J=8.3, 1.3 Гц, 1H), 4.16 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.02 (t, J=6.2 Гц, 2h), 3.12 (dd, J=8.2, 6.8 Гц, 2h), 2.63 - 2.57 (m, 2h), 2.54 (t, 2h), 2.44 (s, 6h), 2.05 - 1.93 (m, 2h), 1.79 (P, J=7.9 Гц, 2h), 1.24 (T, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія D: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)пропіл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильового оброблення завантажували продукт Синтезу 9a (118 мг, 0,41 ммоль, 1 екв.), продукт зі Стадії C (200 мг, 0,49 ммоль, 1,2 екв.), карбонат цезію (265 мг, 0,81 ммоль, 2 екв.), ксантфос (23,6 мг, 0,04 ммоль, 0,1 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (18,6 мг, 0,02 ммоль, 0,05 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали альфа, альфа, альфа-трифтортолуол (4 мл). Суміш барботували азотом (5 хв) і потім нагрівали за 170 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої піни (36 мг, 0,05 ммоль, 13 %).

РХ/МС ($C_{33}H_{38}FN_7O_3S_2$) 664 $[M+H]^+$; RT 1.01 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.71 (br s, 1H), 7.81 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.44 (d, J=8.0 Гц, 1H),

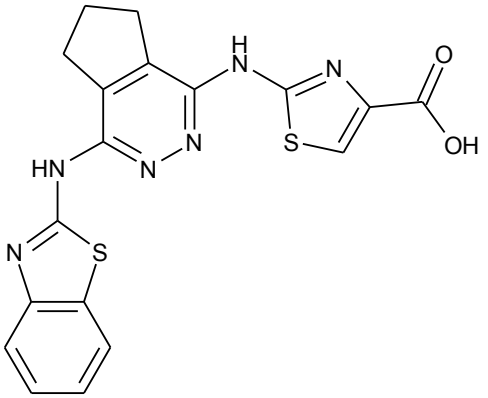
7.30 (td, 1H), 7.13 (td, J=7.5, 1.1 Гц, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.91 - 6.82 (m, 1h), 4.20 (q, j=7.1 Гц, 2h), 4.03 (t, j=6.2 Гц, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 4H), 2.30 (s, 3h), 2.28 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 4h), 2.04 (s, 6h), 1.57 (p, j=7.4 Гц, 2h), 1.23 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія E: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)пропіл]-2-фторфеноксі}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії D (57,1 мг, 0,09 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (14,4 мг, 0,34 ммоль, 4 екв.) і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5,5 год. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, а розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали з водою, а тверді речовини збирали за допомогою фільтрування. Тверді речовини додатково розтирали з діетиловим ефіром, потім збирали за допомогою фільтрування та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (19,1 мг, 0,03 ммоль, 35 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{31}H_{35}FN_7O_3S_2$: 636.2221, знайдено: 636.2224.

Приклад 23: 2-[[1-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-6,7-дигідро-5h-циклопента[d]піридазин-4-іл]аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: 1,4-дибром-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піридазин

Суміш 1,86 г 2,3,6,7-тетрагідро-1H-циклопента[d]піридазин-1,4(5h) - діону (12,3 ммоль, 1 екв.) і 10,55 г (36,8 ммоль, 3 екв.) $POBr_3$ у 50 мл 1,2-дихлоретану витримували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 3 год. Після охолодження до к. т. і концентрування залишок обробляли 100 г льоду, pH доводили до 7 за допомогою додавання конц. $NaHCO_3$, і твердий осад відфільтровували з отриманням 1,88 г (55 %) цільового продукту.

Стадія B: 4-бром-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піридазин-1-амін

Суміш 1,88 г продукту зі Стадії A (6,8 ммоль) в 25 мл 30 % розчину $NH_3$ у воді витримували за 130 °C протягом 18 год. Після концентрування залишок вносили в EtOAc, промивали 10 % розчином NaOH, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували з отриманням 1,28 г (88 %) цільового продукту.

РХ-МС-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_7H_9BrN_3$: 214, 216, знайдено: 214, 216.

Стадія C: N-(4-бром-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піридазин-1-іл) - 1,3-бензотіазол-2-амін

Суміш 214 мг продукту зі Стадії B (1 ммоль, 1 екв.), 321 мг 2-бром-1,3-бензотіазолу (1,50 ммоль, 1,5 екв.) і 160 мг гідриду натрію (60 % суспензія) (4 ммоль, 4 екв.) у 25 мл 1,4-діоксану витримували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 1 год. Після охолодження та гасіння реакційної суміші метанолом, суміш концентрували, обробляли водою, продукт відфільтровували та сушили. Тверду речовину розтирали з EtOAc і сушили з отриманням 275 мг (79 %) цільового продукту.

РХ-МС-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{14}H_{12}BrN_4S$: 347, 349, знайдено: 347, 349.

Стадія D: етил 2-[[1-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піридазин-4-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Суміш 270 мг продукту зі Стадії C (0,778 ммоль, 1 екв.), 134 мг етил 2-амінотіазол-4-карбоксилату (0,78 ммоль, 1 екв.), 29 мг $Pd_2(dba)_3$ (0,032 ммоль, 0,04 екв.), 45 мг ксантфосу (0,078 ммоль, 0,1 екв.) і 507 мг $Cs_2CO_3$ (1,56 ммоль, 2 екв.) у 10 мл трифторметилбензолу витримували за 200 °C протягом 0,5 год. Реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з отриманням 97 мг (28 %) цільового продукту.

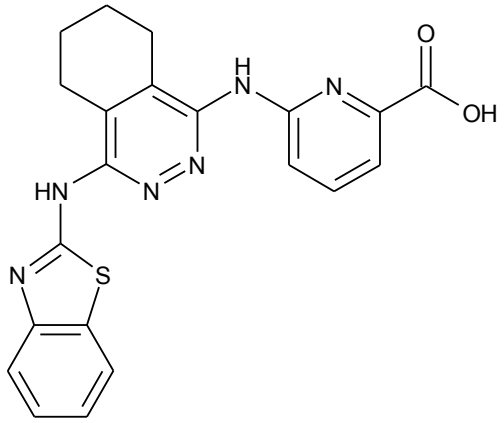
РХ-МС-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{20}H_{19}N_6O_2S_2$: 439.5, знайдено: 439.

Стадія E: 2-[[1-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піридазин-4-іл]аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Суміш 90 мг продукту зі Стадії D (0,22 ммоль, 1 екв.), 18 мг $LiOH \times H_2O$ (0,43 ммоль, 2 екв.) і 13 крапель води в 5 мл 1,4-діоксану витримували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з отриманням 54 мг (64 %) цільового продукту.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{18}H_{15}N_6O_2S_2$: 411.0697, знайдено: 411.0685.

Приклад 24: 6-[[4-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1-іл]аміно]піридин-2-карбонова кислота



Стадія A: етил 6-[[4-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1-іл]аміно]піридин-2-карбоксилат

Суміш 245 мг сполуки Прикладу 17, Стадія B (0,68 ммоль, 1 екв.), 113 мг етил 6-амінопіридин-2-карбоксилату (0,68 ммоль, 1 екв.), 25 мг $Pd_2(dba)_3$ (0,027 ммоль, 0,04 екв.), 40 мг ксантфосу (0,069 ммоль, 0,1 екв.) і 443 мг $Cs_2CO_3$ (1,36 ммоль, 2 екв.) у 10 мл трифторметилбензолу витримували за 200 °C протягом 1,5 год. Реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з отриманням 45 мг (15 %) цільового продукту.

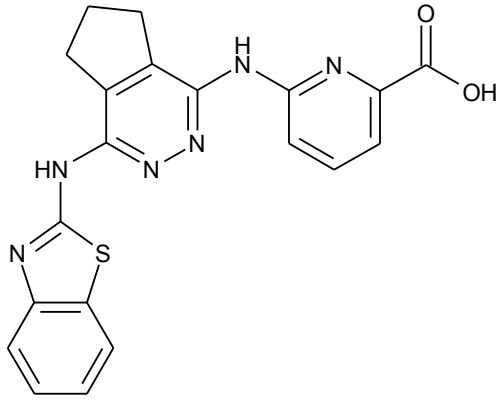
РХ-МС-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{23}H_{23}N_6O_2S$: 447, знайдено: 447.

Стадія B: 6-[[4-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1-іл]аміно]піридин-2-карбонова кислота

Суміш 45 мг продукту зі Стадії A (0,11 ммоль, 1 екв.), 8,5 мг $LiOH \times H_2O$ (0,20 ммоль, 2 екв.) і 10 крапель води в 10 мл 1,4-діоксану витримували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з отриманням 21 мг (50 %) цільового продукту.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{21}H_{19}N_6O_2S$: 419.1290, знайдено: 419.1294.

Приклад 25: 6-[[4-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-6,7-дигідро-5h-циклопента[d]піридазин-1-іл]аміно]піридин-2-карбонова кислота



Стадія A: 6-[[4-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піридазин-1-іл]аміно]піридин-2-карбоксилат

Суміш 290 мг сполуки Прикладу 23, Стадія C (0,84 ммоль, 1 екв.), 139 мг етил 6-амінопіридин-2-карбоксилату (0,84 ммоль, 1 екв.), 31 мг $Pd_2(dba)_3$ (0,034 ммоль, 0,04 екв.), 48 мг

(0,083 ммоль, 0,1 екв.) ксантфосу і 545 мг $Cs_2CO_3$ (1,67 ммоль, 2 екв.) у 10 мл трифторметилбензолу витримували за 200 °С протягом 1,5 год. Реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з отриманням 70 мг (19,4 %) цільового продукту.

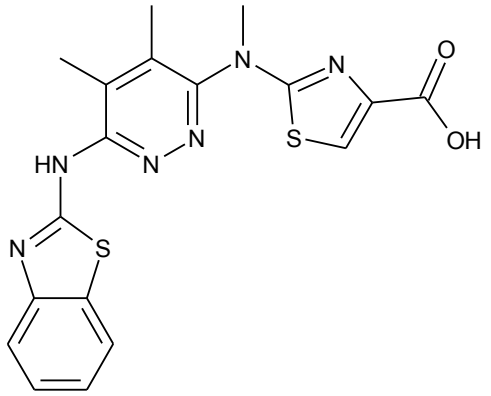
РХ-МС-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{22}H_{21}N_6O_2S$: 433.5, знайдено: 433 і 431 $[M-H]^-$.

Стадія B: 6-[[4-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піридазин-1-іл]аміно]піридин-2-карбонова кислота

Суміш 70 мг продукту зі Стадії А (0,16 ммоль, 1 екв.), 14 мг $LiOH \times H_2O$ (0,33 ммоль, 2 екв.) і 10 крапель води в 10 мл 1,4-діоксану витримували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з отриманням 24 мг (31 %) цільового продукту.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{20}H_{17}N_6O_2S$: 405.1134, знайдено: 405.1123.

Приклад 26: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 2-[(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)(метил)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % дисперсія, 250 мг, 6,25 ммоль, 1,16 екв. в атмосфері азоту повільно додавали до розчину 3,6-дихлор-4,5-диметилпіридазину (950 мг, 5,37 ммоль, 1 екв.) і етил 2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (1,2 г, 6,44 ммоль, 1,2 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл) за 0 °С. Суміш перемішували протягом 1 год. за температури навколишнього середовища, потім за 60 °С протягом 2 год. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію (75 мл), і суміш екстрагували етилацетатом (150 мл). Органічний екстракт послідовно промивали водою (2 × 75 мл), соляним розчином (75 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (100 г силікагелю) з елююванням етилацетатом призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (715 мг, 2,19 ммоль, 41 %).

РХ/МС ($C_{13}H_{15}ClN_4O_2S$) 327 $[M+H]^+$; RT 1.09 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.56 (s, 1h), 4.34 (q, J=7.2 Гц, 2h), 3.66 (s, 3h), 2.43 (s, 3h), 2.23 (s, 3h), 1.36 (t, J=7.2 Гц, 3h).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

2-амінобензотіазол (250 мг, 1,66 ммоль, 1,21 екв.) і продукт зі Стадії А (500 мг, 1,38 ммоль, 1 екв. в атмосфері азоту додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (63,1 мг, 0,07 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (79,7 мг, 0,14 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл) і суміш перемішували. Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,75 мл, 4,13 ммоль, 3 екв.) і суміш нагрівали в запаяній трубці за 150 °С протягом 24 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням 1 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання темно-жовтої смоли, яку розтирали з діетиловим ефіром (15 мл), фільтрували, промивали діетиловим ефіром (15 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (365 мг, 0,83 ммоль, 60 %).

РХ/МС ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; RT 1.26 (PXMC-V-B1)

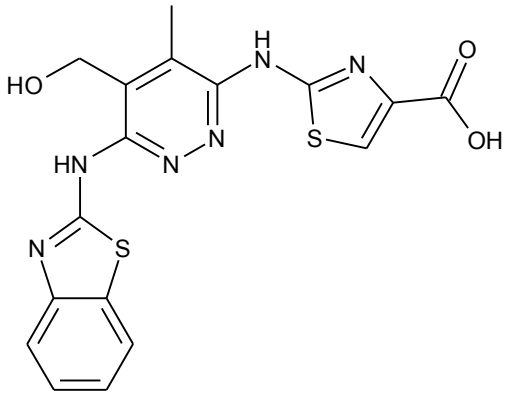
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.22 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.40 (t, J=7.5 Гц, 1h), 7.23 (t, J=7.7 Гц, 1h), 4.25 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.49 (s, 3h), 2.41 (s, 3h), 2.19 (s, 3h), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (200 мг, 0,45 ммоль, 1 екв.) в 1:3 суміші вода/1,4-діоксан (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (95,3 мг, 2,27 ммоль, 5 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 18 год. Додавали воду (10 мл) та розчин фільтрували через целіт, тверді речовини промивали водою (5 мл) та об'єднаний фільтрат підкисляли оцтовою кислотою з отриманням блідо-жовтої суспензії. Тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (20 мл) та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-жовтого твердої речовини (150 мг, 0,36 ммоль, 80 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{18}H_{15}N_6O_2S_2$: 411.0703, знайдено: 411.0689.

Приклад 27: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-(гідроксиметил)-4-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-(метоксиметил)-4-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильового оброблення завантажували продукт Синтезу 9jb (169 мг, 0,53 ммоль, 1 екв.), етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (109 мг, 0,63 ммоль, 1,2 екв.), карбонат цезію (240 мг, 0,74 ммоль, 1,4 екв.), ксантфос (30,5 мг, 0,05 ммоль, 0,1 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (24,1 мг, 0,03 ммоль, 0,05 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали альфа, альфа, альфа-трифтортолуол (10 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 180 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою автоматичної колонкової флеш-хроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 5 % метанолу в дихлорметані з отриманням цільового продукту (138 мг, 0,30 ммоль, 57 %).

PX/MC ($C_{20}H_{20}N_6O_3S_2$) 457 $[M+H]^+$; RT 1.17 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.25 (br s, 1H), 11.07 (br s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 7.96 (s, 1h), 7.87 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.38 (t, J=7.5 Гц, 1h), 7.20 (t, 1H), 4.78 (s, 2h), 4.30 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.38 (s, 3h), 2.43 (s, 3h), 1.33 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-(гідроксиметил)-4-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (55 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (2 мл) за 0 °C додавали трибромід бору (0,6 мл, 1 M, 0,6 ммоль, 5 екв.) і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 1 год. Реакційну суміш гасили метанолом і концентрували у вакуумі. Тверду речовину вносили в метанол і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хв, потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 4,3 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу призводило до отримання сирого продукту (53 мг), який переносили на наступну стадію без додаткового очищення.

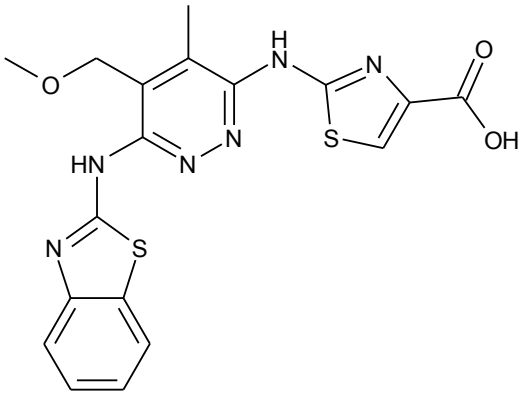
Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-(гідроксиметил)-4-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (53,3 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали 2M водний розчин гідроксиду літію (0,24 мл, 0,24 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок вносили в мінімальну кількість води, підкисляли до pH 6 за допомогою 1M водного розчину хлороводневої кислоти та давали перемішуватися протягом 10 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок

розтирали з 5: 1 сумішшю ізопропанол/вода. Суспензію перемішували протягом 30 хв, потім тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, промивали ізопропанолом і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (16 мг, 0,04 ммоль, 32 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{17}H_{13}N_6O_3S_2$: 413.0496, знайдено: 413.0499.

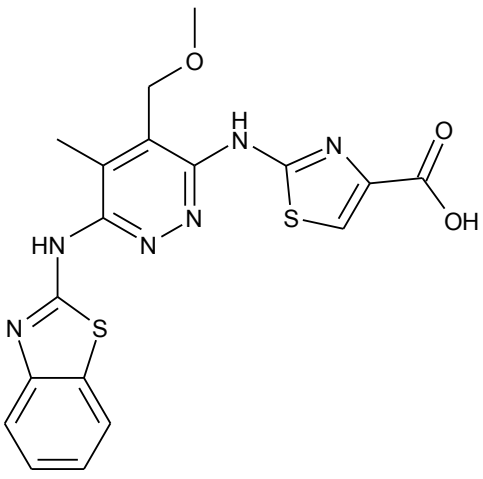
Приклад 28: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-(метоксиметил)-4-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



До розчину продукту з Прикладу 27, Стадія А (59 мг, 0,13 ммоль, 1 екв.), в 1,4-діоксані (5 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду літію (0,26 мл, 0,26 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок вносили в мінімальну кількість води, підкисляли до pH 6 за допомогою 1М водного розчину хлороводневої кислоти та давали перемішуватися протягом 10 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок розтирали з 5: 1 сумішшю ізопропанол/вода. Суспензію перемішували протягом 30 хв, потім тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали ізопропанолом і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді помаранчевої твердої речовини (18,5 мг, 0,04 ммоль, 33 %).

MCBP-EPI (m/z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{18}H_{15}N_6O_3S_2$: 427.0653, знайдено: 427.0650.

Приклад 29: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-(метоксиметил)-5-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: метил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-(метоксиметил)-5-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильового оброблення завантажували продукт Синтезу 9ja (85 мг, 0,26 ммоль, 1 екв.), етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (59,3 мг, 0,34 ммоль, 1,3 екв.), карбонат цезію (121 мг, 0,37 ммоль, 1,4 екв.), ксантфос (7,67 мг, 0,01 ммоль, 0,05 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (24,3 мг, 0,03 ммоль, 0,1 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали альфа, альфа, альфа-

трифтортолуол (10 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 180 °С протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані з отриманням цільового продукту у вигляді помаранчевої склоподібної твердої речовини (82,5 мг, 0,18 ммоль, 68 %).

РХ/МС ($C_{19}H_{18}N_6O_3S_2$) 443 $[M+H]^+$; RT 1.26 (PXMC-V-B1)

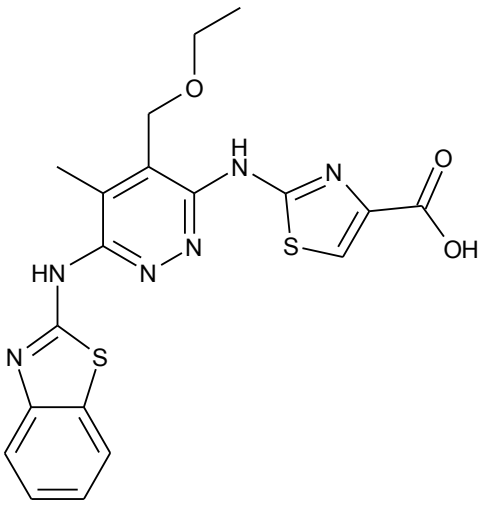
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.78 (br s, 1h), 7.98 (s, 1h), 7.42 - 7.34 (m, 2h), 7.25 - 7.14 (m, 2h), 4.77 (s, 2h), 3.83 (s, 3h), 3.39 (s, 3h), 2.44 (s, 3h).

Стадія В: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-(метоксиметил)-5-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії А (82,5 мг, 0,18 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду літію (0,18 мл, 0,36 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок вносили в мінімальну кількість води, підкисляли до pH 6 за допомогою 1М водного розчину хлороводневої кислоти та давали перемішуватися протягом 10 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок розтирали з 5: 1 сумішшю ізопропанол/вода. Тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали ізопропанолом (2 × 4 мл) і сушили у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (метод ВЕРХ-V-A2) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (22 мг, 0,05 ммоль, 28 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{18}H_{17}N_6O_3S_2$: 429.0798, знайдено: 429.0800.

Приклад 30: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-(етоксиметил)-5-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія А: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-(етоксиметил)-5-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильового оброблення завантажували продукт Синтезу 9ka (113 мг, 0,34 ммоль, 1 екв.), етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (69,7 мг, 0,4 ммоль, 1,2 екв.), карбонат цезію (154 мг, 0,47 ммоль, 1,4 екв.), ксантфос (19,5 мг, 0,03 ммоль, 0,1 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (15,5 мг, 0,02 ммоль, 0,05 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (х3) і потім додавали альфа, альфа, альфа-трифтортолуол (7 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 180 °С протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані з отриманням цільового продукту (47 мг, 0,1 ммоль, 30 %).

РХ/МС ($C_{21}H_{22}N_6O_3S_2$) 471 $[M+H]^+$; RT 1.36 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J=35.3 Гц, 3H), 7.43 (t, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.45 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.68 (q, J=7.0 Гц, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.1 Гц, 3h), 1.35 (t, j=7.0 Гц, 3h).

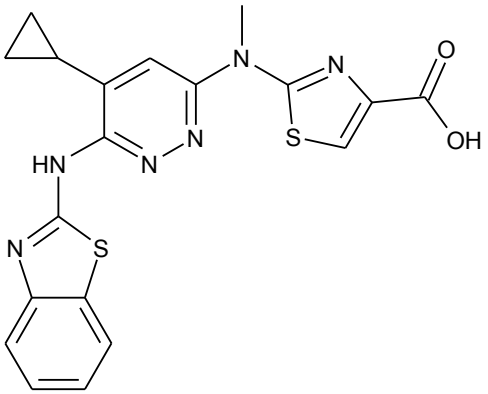
Стадія В: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-(етоксиметил)-5-метилпіридазин-3-іл}аміно)-

1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії А (49 мг, 0,1 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду літію (0,2 мл, 0,21 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок вносили в мінімальну кількість води, підкисляли до pH 6 за допомогою 1М водного розчину хлороводневої кислоти та давали перемішуватися протягом 10 хвилин. Зразок розтирали з 5: 1 сумішшю ізопропанол / вода, тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали ізопропанолом і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (23,9 мг, 0,05 ммоль, 52 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{19}H_{17}N_6O_3S_2$: 441.0809, знайдено: 441.0803.

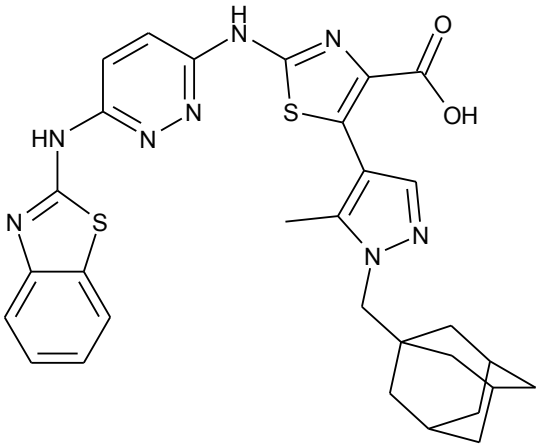
Приклад 31: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-циклопропілпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



До розчину продукту Синтезу 11d, Стадія В (249 мг, 0,55 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду літію (0,55 мл, 1,1 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 43 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтого порошку (33 мг, 0,08 ммоль, 14 %) [у вигляді солі літію].

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{19}H_{17}N_6O_2S_2$: 425.0849, знайдено: 425.0851.

Приклад 32: 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1H-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1H-піразол-4-іл}-2-[(6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 11f (64 мг, 0,11 ммоль, 1 екв.), продукту Синтезу 10a (45,0 мг, 0,13 ммоль, 1.2 екв.) і карбонату калію (43,7 мг, 0,32 ммоль, 3 екв.) в 3: 1 суміші

тетрагідрофуран / вода (4 мл) додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (7,71 мг, 0,01 ммоль, 0,1 екв.). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 120 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Суміш розбавляли етилацетатом, потім послідовно промивали водою та соляним розчином. Органічний екстракт сушили (сульфат магнію), і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (39,2 мг, 0,05 ммоль, 49 %).

РХ/МС ($C_{38}H_{48}N_8O_3SiS_2$) 757 $[M+H]^+$; RT 1.64 (PXMC-V-B1)

Стадія B: етил 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1H-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії A (39 мг, 0,05 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (2 мл) охолоджували до 0 °C і потім додавали трифтороцтову кислоту (0,3 мл, 4,03 ммоль, 78,1 екв.). Суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 18 год. Суміш розбавляли дихлорметаном і послідовно промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою та соляним розчином. Органічну фазу сушили (сульфат магнію) і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-7 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (10,5 мг, 0,02 ммоль, 33 %).

РХ/МС ($C_{32}H_{34}N_8O_2S_2$) 627 $[M+H]^+$; RT 1.38 (PXMC-V-B1)

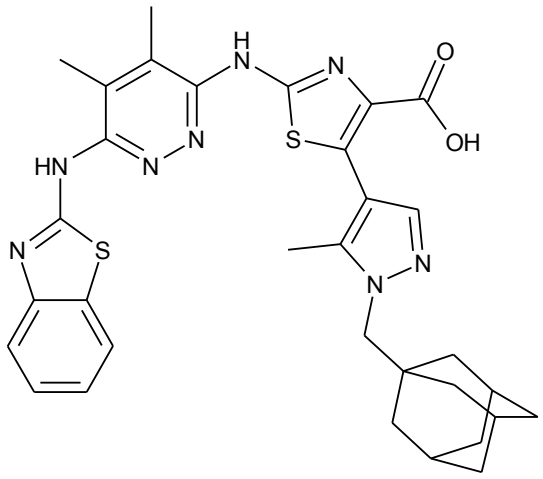
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.87 (br s, 1H), 11.67 (br s, 1H), 7.93 (d, J=7.8 Гц, 1h), 7.64 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, J=27.8 Гц, 1h), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.21 (t, J=7.6 Гц, 1h), 4.17 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.80 (s, 2h), 2.23 (s, 3h), 1.98 (s, 3h), 1.72 - 1.56 (m, 12h), 1.20 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1H-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (10,5 мг, 0,02 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (2 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (3,51 мг, 0,08 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, а розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали з водою та тверді речовини збирали за допомогою фільтрування та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді бежевої твердої речовини (7,2 мг, 0,01 ммоль, 71 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{30}H_{31}N_8O_2S_2$: 599.2006, знайдено: 599.2037.

Приклад 33: 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1H-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1H-піразол-4-іл}-2-[(4,5-диметил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До суміші продукту Синтезу 11a (99 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.), продукту Синтезу 10a (66,6 мг, 0,19 ммоль, 1,2 екв.) і карбонату калію (64,6 мг, 0 моль, 3 екв.) в 3:1 суміші тетрагідрофуран / вода (4 мл) додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (11,4 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 120 °C протягом 1 год. під

мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, потім послідовно промивали водою та соляним розчином. Органічний екстракт сушили (сульфат магнію), потім розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (65,5 мг, 0,08 ммоль, 54 %).

РХ/МС ($C_{40}H_{52}N_8O_3SiS_2$) 785 $[M+H]^+$; RT 1.82 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.93 (BR s, 1H), 7.78 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2h), 7.21 (dt, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.78 (s, 2h), 3.71 (t, 2h), 2.40 (s, 3h), 2.36 (s, 3h), 2.20 (s, 3h), 1.96 (s, 3h), 1.71 - 1.55 (m, 12h), 1.17 (t, 3h), 0.91 (t, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1H-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії A (65,5 мг, 0,08 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (4 мл) охолоджували на крижаній бані та потім додавали трифтороцтову кислоту (0,4 мл, 5,37 ммоль, 64 екв.). Суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і послідовно промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою та соляним розчином. Органіку сушили (сульфат магнію) і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (34,2 мг, 0,05 ммоль, 63 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{38}N_8O_2S_2$) 655 $[M+H]^+$; RT 1.47 (PXMC-V-B1)

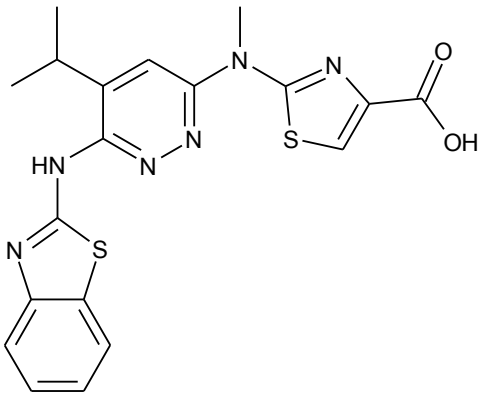
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.94 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 4.18 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.80 (s, 2H), 2.38 (s+S, 6h), 2.21 (s, 3h), 1.99 (d, j=8.2 Гц, 3h), 1.73 - 1.54 (m, 12h), 1.18 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1H-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (34,2 мг, 0,05 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (22 мг, 0,52 ммоль, 10 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали з водою, а тверді речовини збирали за допомогою фільтрування та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (28 мг, 0,04 ммоль, 86 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{32}H_{35}N_8O_2S_2$: 627.2319, знайдено: 627.2357.

Приклад 34: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: етил 2-{[6-хлор-5-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл](метил)аміно}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 7c (300 мг, 1,57 ммоль, 1 екв.) і етил 2-(метиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (292 мг, 1,57 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (25 мл) в атмосфері азоту повільно додавали гідрид натрію (60 % в мінеральній олії; 75,4 мг, 1,88 ммоль, 1,2 екв.) за 0 °C, і суміш перемішували за 0 °C протягом 1 год., потім за температури навколишнього середовища протягом 18 год. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл), і суміш екстрагували дихлорметаном (75 мл). Органічні екстракти послідовно промивали водою (2 × 50

мл) і соляним розчином (50 мл), потім сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої кристалічної твердої речовини (340 мг, 1 ммоль, 64 %).

РХ/МС ($C_{14}H_{17}ClN_4O_2S$) 341 $[M+H]^+$; RT 1.31 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.05 (s, 1H), 7.67 (s, 1h), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.88 (s, 3h), 3.20 (hept, J=6.9 Гц, 1h), 1.32 (dt, J=7.1, 3.7 Гц, 9H).

Стадія В: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії А (340 мг, 1 ммоль, 1 екв.) і 2-амінобензотіазолу (180 мг, 1,2 ммоль, 1,2 екв.) в 1,4 діоксані (15 мл) в атмосфері азоту додавали ксантфос (115 мг, 0,2 ммоль, 0,2 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (91,4 мг, 0,1 ммоль, 0,1 екв.). Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,52 мл, 2,99 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали в запаяній трубці за 150 °С протягом 18 год. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, а розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-3 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (110 мг, 0,24 ммоль, 24 %).

РХ/МС ($C_{21}H_{22}N_6O_2S_2$) 455 $[M+H]^+$; RT 1.44 (PXMC-V-B1)

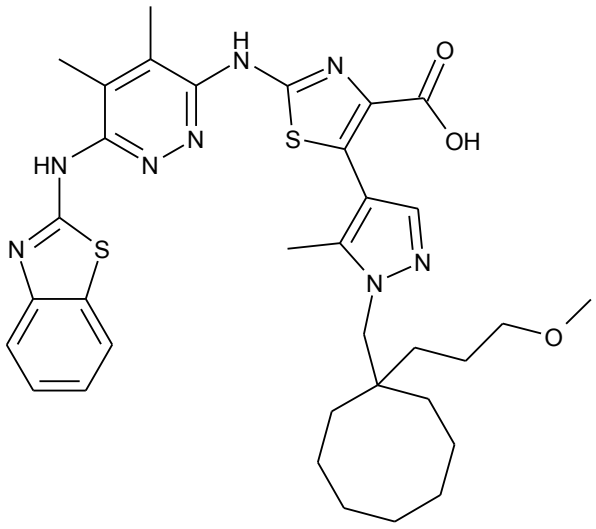
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.40 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.55 (s, 1h), 7.37 (br S+t, 2H), 7.19 (br s, 1H), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.87 (s, 3H), 3.57 (p, j=6.8 Гц, 1h), 1.40-1.27 (m, 9H).

Стадія С: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-(пропан-2-іл)піридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До перемішаного розчину продукту зі Стадії В (111 мг, 0,24 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду літію (0,24 мл, 0,49 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Сиру речовину розтирали з діетиловим ефіром (10 мл), а тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали діетиловим ефіром і сушили у вакуумі. Отриману в результаті речовину розчиняли у воді та підкисляли до pH 5-6 за допомогою 1М водного розчину хлороводневої кислоти та потім концентрували у вакуумі. Тверді речовини розтирали з 4: 1 сумішшю ізопропанол / вода (5 мл), збирали за допомогою фільтрування та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (66,7 мг, 0,16 ммоль, 64 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{19}H_{19}N_6O_2S_2$: 427.1005, знайдено: 427.1042.

Приклад 35: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(1-{[1-(3-метоксипропіл)циклооктил]метил}-5-метил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія А: етил 2-[(4,5-диметил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-(1-{[1-(3-метоксипропіл)циклооктил]метил}-5-метил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До суміші продукту Синтезу 11a (99 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.), продукту Синтезу 10b (75,6 мг, 0,19 ммоль, 1,2 екв.) і карбонату калію (64,6 мг, 0 моль, 3 екв.) в 3:1 суміші тетрагідрофуран / вода (4 мл) додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (11,4 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 120 °C протягом 2 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, потім промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином. Органічний екстракт сушили (сульфат магнію), і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді помаранчевої склоподібної речовини (43,4 мг, 0,05 ммоль, 33 %).

РХ/МС ($C_{42}H_{60}N_8O_4SiS_2$) 834 $[M+H]^+$; RT 1.88 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.92 (BR s, 1H), 7.77 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2h), 7.21 (t, J=7.0 Гц, 1h), 5.84 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.85 (s, 2h), 3.71 (t, j=8.0 Гц, 2h), 2.67 (Q, 3h), 2.41 (s, 3h), 2.36 (s, 3h), 2.33 (Q, 2h), 2.19 (s, 3h), 1.65 - 1.52 (m, 6h), 1.49 - 1.36 (m, 6h), 1.34 - 1.22 (m, 8h), 1.18 (T, J=7.1 Гц, 3H), 1.07 (s, 2H), 0.91 (t, 3H), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(1-{[1-(3-метоксипропіл)циклооктил]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії A (43,4 мг, 0,05 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (4 мл) охолоджували на крижаній бані, потім додавали трифтороцтову кислоту (0,4 мл, 5,37 ммоль, 103 екв.). Суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища, за якої її перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, потім послідовно промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою та соляним розчином. Органіку сушили (сульфат магнію) і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (21,3 мг, 0,03 ммоль, 58 %).

РХ/МС ($C_{36}H_{46}N_8O_3S_2$) 703 $[M+H]^+$; RT 1.33 (PXMC-V-B1)

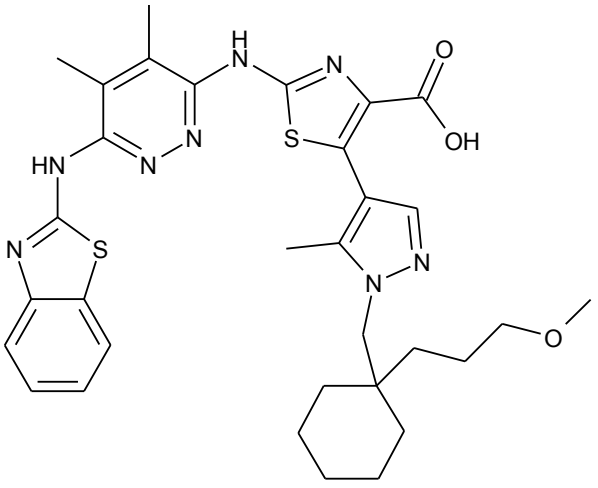
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.94 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 4.18 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.86 (s, 2h), 3.25 (s, 3H), 2.38 (s+S, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.70 - 1.51 (m, 9H), 1.50 - 1.35 (m, 6H), 1.34 - 1.23 (m, 95), 1.18 (t, 3H).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(1-{[1-(3-метоксипропіл)циклооктил]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (21,3 мг, 0,03 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (12,7 мг, 0,3 ммоль, 10 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, а розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали з водою, а тверді речовини збирали за допомогою фільтрування та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді бежевої твердої речовини (13,9 мг, 0,02 ммоль, 68 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{43}N_8O_3S_2$: 675.2894, знайдено: 675.2933.

Приклад 36: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(1-{[1-(3-метоксипропіл)циклооктил]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[(4,5-диметил-6-{[(2Z)-3-{[3-(триметилсиліл)пропокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-(1-{[1-(3-метоксипропіл)циклогексил]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До суміші продукту Синтезу 11a (110 мг, 0,17 ммоль, 1 екв.), продукту Синтезу 10c (81 мг, 0,22 ммоль, 1,25 екв.) і карбонату калію (71,4 мг, 0,52 ммоль, 3 екв.) в 3: 1 суміші тетрагідрофуран / вода (4 мл) додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (12,6 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 120 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і послідовно промивали водою та соляним розчином. Органіку сушили (сульфат магнію) і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді помаранчевої смоли (81,2 мг, 0,1 ммоль, 59 %).

РХ/МС ($C_{40}H_{56}N_8O_4SiS_2$) 805 $[M+H]^+$; RT 1.85 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.94 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2h), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.24 (s, 3h), 2.41 (s, 3h), 2.37 (s, 3h), 2.21 (s, 3h), 1.56 - 1.47 (m, 5H), 1.42 - 1.31 (m, 8H), 1.24 - 1.14 (m, 6h), 0.91 (t, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(1-{[1-(3-метоксипропіл)циклогексил]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії A (81,2 мг, 0,1 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (5 мл) охолоджували на крижаній бані та додавали трифтороцтову кислоту (0,5 мл, 6,71 ммоль, 67 екв.). Суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, потім послідовно промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою та соляним розчином. Органіку сушили (сульфат магнію) і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (49,6 мг, 0,07 ммоль, 73 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{42}N_8O_3S_2$) 675 $[M+H]^+$; RT 1.54 (PXMC-V-B1)

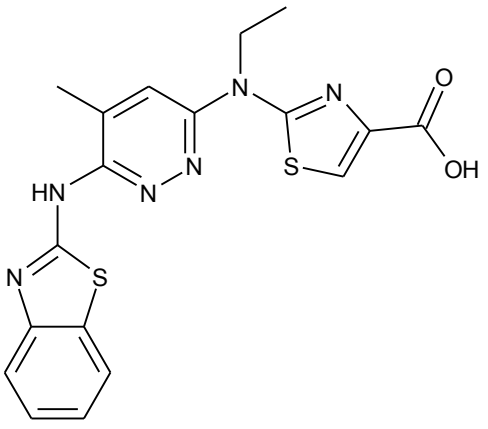
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.94 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.37 (s+s, 6h), 2.22 (s, 3H), 1.60 - 1.45 (m, 6H), 1.44 - 1.34 (m, 8h), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.19 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл}аміно)-5-(1-{[1-(3-метоксипропіл)циклогексил]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (49,6 мг, 0,07 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані додавали моногідрат гідроксиду літію (14,7 мг, 0,37 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, а розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали з водою і тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, послідовно промивали 2M водним розчином хлороводневої кислоти та потім дихлорметаном, і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (10,8 мг, 0,02 ммоль, 23 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{32}H_{39}N_8O_3S_2$: 647.2581, знайдено: 647.2620.

Приклад 37: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(етил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)(етил)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % дисперсія; 150 мг, 3,75 ммоль, 1,25 екв.) в атмосфері азоту додавали до розчину 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (530 мг, 3,25 ммоль, 1,09 екв.) і етил 2-(етиламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (600 мг, 3 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл) за 0 °C. Суміш перемішували протягом 1 год. при 0 °C і протягом 18 год. за температури навколишнього середовища. Додавали етилацетат (150 мл), і суміш послідовно промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (75 мл), водою (2 × 75 мл) і соляним розчином (75 мл), сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням дихлорметаном призводило до отримання блідо-жовтої твердої речовини. Розтирання з діетиловим ефіром (10 мл) призводило до твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали діетиловим ефіром (2 × 5 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (475 мг, 1,45 ммоль, 49 %).

РХ/МС ($C_{13}H_{15}ClN_4O_2S$) 327 $[M+H]^+$; RT 1.25 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.03 (s, 1h), 7.89 (s, 1h), 4.46 (q, 2h), 4.30 (q, 2h), 2.44 (s, 3h), 1.35 - 1.26 (m, 6h).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(етил)аміно) - 1,3-тіазол-4-карбоксилат

2-амінобензотіазол (250 мг, 1,66 ммоль, 1,2 екв.) і продукт зі Стадії A (450 мг, 1,38 ммоль, 1 екв. в атмосфері азоту додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (63,1 мг, 0,07 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (79,7 мг, 0,14 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл). Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,75 мл, 4,13 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали в запаяній трубці за 150 °C протягом 7 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (50 г силікагелю) з елююванням етилацетатом призводило до отримання жовтої твердої речовини. Розтирання з метанолом (10 мл) призводило до твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали метанолом (2 × 5 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (265 мг, 0,6 ммоль, 44 %).

РХ/МС ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; RT 1.37 (PXMC-V-B1)

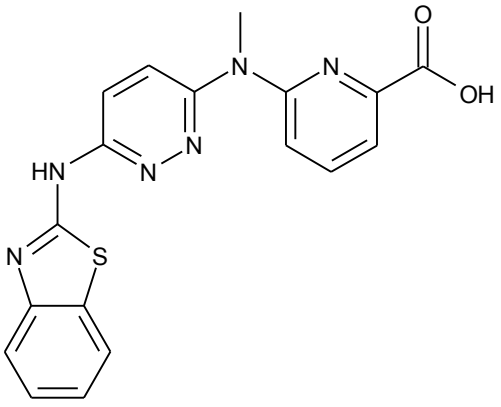
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.12 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.39 (t, J=7.5 Гц, 1h), 7.22 (t, J=7.5 Гц, 1h), 4.46 (q, J=6.9 Гц, 2h), 4.30 (Q, J=7.1 Гц, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.31 (t+t, 6H).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(етил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (210 мг, 0,48 ммоль, 1 екв.) в 1: 3 суміші вода/1,4-діоксан (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (80,0 мг, 1,91 ммоль, 4 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Додавали воду (5 мл), суміш фільтрували через целіт, і тверді речовини промивали водою (10 мл). Об'єднаний фільтрат підкисляли оцтовою кислотою з отриманням жовтої суспензії, і тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (30 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (170 мг, 0,41 ммоль, 86 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$: 413.0849, знайдено: 413.0882.

Приклад 38: 6-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]піридазин-3-іл}(метил)аміно)піридин-2-карбонова кислота



Стадія A: трет-бутил N-[(трет-бутокси)карбоніл]-N-(6-хлорпіридазин-3-іл)карбамат

4-диметиламінопіридин (122 мг, 1 ммоль, 0,02 екв.) у атмосфері азоту додавали до суспензії 3-аміно-6-хлорпіридазину (6,5 г, 50,2 ммоль, 1 екв.) і ді-трет- бутил дикарбонату (25,2 г, 115 ммоль, 2,3 екв.) у диметилформаміді (45 мл). Суспензію нагрівали за 50 °C протягом 3 год., потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища та додавали воду (350 мл). Тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (250 мл), потім розчиняли в дихлорметані (250 мл) і розчин фільтрували через силікагель (25 г) з елююванням дихлорметаном. Фільтрат концентрували у вакуумі та розтирали з гептаном (50 мл) з отриманням твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали гептаном (50 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (9,85 г, 29,9 ммоль, 60 %).

РХ/МС ($C_{14}H_{20}ClN_3O_4$) 174 $[M\text{-Boc-tBu+3H}]^+$; RT 1.28 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.53 (d, 2h), 1.46 (s, 18h).

Стадія B: метил 6-[(6-{біс[(трет-бутокси)карбоніл]аміно}піридазин-3-іл) аміно]піридин-2-карбоксилат

Метил 6-амінопіридин-2-карбоксилат (1,65 г, 10,8 ммоль, 1,1 екв.) і продукт зі Стадії A (3,25 г, 9,86 ммоль, 1 екв.) в атмосфері азоту додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (451 мг, 0,49 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (570 мг, 0,99 ммоль, 0.1 екв.) в 1,4-діоксані (60 мл). Додавали N,N-діізопропілетиламін (5,2 мл, 29,6 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом 3 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між дихлорметаном (300 мл) і водою (200 мл), і органічну фазу послідовно промивали водою (200 мл) і соляним розчином (150 мл), потім сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням 2:3 сумішшю етилацетат / гептан призводило до отримання жовтої твердої речовини. Розтирання з діетиловим ефіром (20 мл) призводило до твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали діетиловим ефіром (20 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (3,35 г, 7,52 ммоль, 76 %).

РХ/МС ($C_{21}H_{27}N_5O_6$) 446 $[M+H]^+$; RT 1.27 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.41 (s, 1h), 9.02 (d, 1h), 7.97 (dd, 1h), 7.83 - 7.73 (m, 2h), 7.45 (d, 1h), 4.01 (s, 3h), 1.46 (s, 9H).

Стадія C: метил 6-[(6-{біс[(трет-бутокси)карбоніл]аміно}піридазин-3-іл)(метил)аміно]піридин-2-карбоксилат

трет-бутилат калію (750 мг, 6,68 ммоль, 1,32 екв.) в атмосфері азоту додавали до суспензії продукту зі Стадії B (2,25 г, 5,05 ммоль, 1 екв.) у диметилсульфоксиді (25 мл), і суміш перемішували протягом 30 хв. Додавали метилйодид (0,5 мл, 8,03 ммоль, 1,59 екв.), і суспензію перемішували протягом 3 год. Суміш розподіляли між етилацетатом (250 мл) і насиченим водним розчином хлориду амонію (150 мл), промивали водою (2 × 150 мл) і соляним розчином (100 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням 2:3 сумішшю етилацетат / гептан призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (1,4 г, 2,59 ммоль, 51 %), яку безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХ/МС ($C_{22}H_{29}N_5O_6$) 460 $[M+H]^+$; RT 1.29 (РХМС-V-B1).

Стадія D: метил 6-[(6-амінопіридазин-3-іл) (метил)аміно]піридин-2-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (5 мл, 64,7 ммоль, 25 екв.) за 0 °C додавали до продукту зі Стадії C (1,4 г, 2,59 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (35 мл), і розчин перемішували протягом 1 год. за 0 °C і потім протягом 18 год. за температури навколишнього середовища. Розчин концентрували у вакуумі та додавали воду (25 мл) з отриманням блідо-жовтої суспензії, яку нейтралізували бікарбонатом натрію, а тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (75 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (650 мг, 2,51 ммоль, 97 %), яку безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткового очищення або визначення характеристик.

Стадія E: метил 6-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]піридазин-3-іл}(метил)аміно)піридин-2-карбоксилат

Продукт зі Стадії D (650 мг, 2,51 ммоль, 1 екв.) і 2-бром-1,3-бензотіазол (600 мг, 2,8 ммоль, 1,12 екв. в атмосфері азоту додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (115 мг, 0,13 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (145 мг, 0,25 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл). Додавали N,N-діізопропілетиламін (1,4 мл, 7,52 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом 24 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього

середовища та концентрували у вакуумі. Додавали воду (20 мл) з отриманням коричневої суспензії, а тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (40 мл) і сушили у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням 39:1 сумішшю дихлорметан / метанол призводило до твердої речовини, яку розтирали з метанолом (10 мл), фільтрували, промивали метанолом (10 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (225 мг, 0,57 ммоль, 23 %).

РХ/МС ($C_{19}H_{16}N_6O_2S$) 393 $[M+H]^+$; RT 1.14 (PXMC-V-B1)

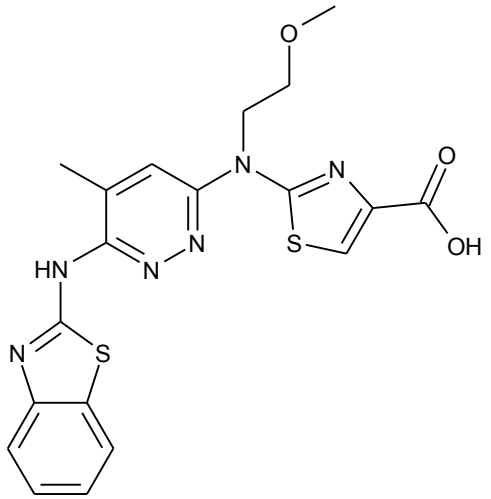
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.73 (br s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.80 (D, J=9.5 Гц, 1h), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.46 (d, 1h), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 1h), 3.86 (s, 3h), 3.64 (s, 3h).

Стадія F: 6-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]піридазин-3-іл}(метил)аміно)піридин-2-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії E (200 мг, 0,51 ммоль, 1 екв.) в 1: 3 суміші вода/1,4-діоксан (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (85,5 мг, 2,04 ммоль, 4 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 2 год. Додавали воду (5 мл), розчин фільтрували через целіт, а тверді речовини промивали водою (10 мл). Об'єднаний фільтрат підкисляли оцтовою кислотою з отриманням твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (20 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (160 мг, 0,42 ммоль, 83 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{18}H_{15}N_6O_2S$: 379.0972, знайдено: 379.0993.

Приклад 39: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(2-метоксіетил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: етил 2-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)(2-метоксіетил)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % дисперсія; 650 мг, 16,3 ммоль, 1,2 екв.) в атмосфері азоту додавали до розчину продукту Синтезу 3Z (3,15 г, 13,7 ммоль, 1 екв.) і 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (2,5 г, 15,3 ммоль, 1,12 екв.) в 1,4-діоксані (50 мл) за 0 °С. Суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °С, потім нагрівали за 60 °С протягом 24 год. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між етилацетатом (300 мл) і насиченим водним розчином хлориду амонію (150 мл), а органічну фазу послідовно промивали водою (2 × 150 мл) і соляним розчином (100 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Розтирання з діетиловим ефіром (25 мл) призводило до твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали діетиловим ефіром (15 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-рожевої твердої речовини (3,35 г, 7,52 ммоль, 76 %).

РХ/МС ($C_{14}H_{17}ClN_4O_3S$) 357 $[M+H]^+$; RT 1.22 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.39 (q, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.41 (t, 3H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(2-метоксіетил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

2-амінобензотіазол (1,15 г, 7,66 ммоль, 1,09 екв.) і продукт зі Стадії A (2,5 г, 7,01 ммоль, 1

екв.) в атмосфері азоту додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (321 мг, 0,35 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (405 мг, 0,7 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (45 мл). Додавали N,N-діізопропілетиламін (3,8 мл, 21,0 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали в закупореній колбі за 150 °С протягом 18 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища, фільтрували через целіт, а тверді речовини промивали дихлорметаном. Об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі та розтирали з метанолом (25 мл) з отриманням твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали метанолом (3 × 15 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді помаранчевої твердої речовини (2,55 г, 5,42 ммоль, 77 %).

РХ/МС ($C_{21}H_{22}N_6O_3S_2$) 471 $[M+H]^+$; RT 1.35 (PXMC-V-B1)

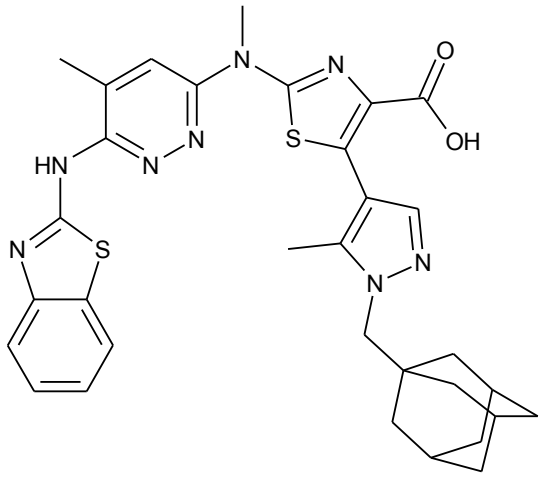
$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.66 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 4.64 - 4.48 (m, 2H), 4.41 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.94 - 3.85 (m, 2h), 3.40 - 3.31 (m, 3h), 2.44 (s, 3h), 1.43 (T, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія С: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(2-метоксіетил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії В (250 мг, 0,53 ммоль, 1 екв.) в 1:3 суміші вода/1,4-діоксан (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (89,2 мг, 2,13 ммоль, 4 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 18 год. Додавали воду (10 мл) і суспензію підкисляли оцтовою кислотою. Тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (3 × 25 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (175 мг, 0,4 ммоль, 74 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{19}H_{19}N_6O_3S_2$: 443.0955, знайдено: 443.0983.

Приклад 40: 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1Н-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1Н-піразол-4-іл}-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До суміші продукту синтезу 11b (54.7 мг, 0.09 ммоль, 1 екв.), продукту синтезу 10А (36.8 мг, 0.1 ммоль, 1.2 екв.) і карбонату калію (35.7 мг, 0.26 ммоль, 3 екв.) в 3: 1 суміші тетрагідрофуран / вода (4 мл) додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпалладій(II) (6.3 мг, 0.01 ммоль, 0.1 екв.). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 120 °С протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої склоподібної речовини (46,7 мг, 0,06 ммоль, 69 %).

РХ/МС ($C_{40}H_{52}N_8O_3SiS_2$) 785 $[M+H]^+$; RT 1.91 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.82 (dd, J=7.7, 1.1 Гц, 1H), 7.71 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.53 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.23 (ddd, J=8.3, 7.0, 1.5 Гц, 1h), 5.86 (s, 2H), 4.16 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.82 (s, 3h), 3.78 (s, 2h), 3.71 (t, 2h), 2.46 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.95 (s, 3h), 1.72 - 1.54 (m, 12h), 1.16 (T, J=7.1 Гц, 3h), 0.92 (t, 3h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1H-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії A (46,7 мг, 0,06 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (3 мл) охолоджували на крижаній бані, потім додавали трифтороцтову кислоту (0,3 мл, 4,03 ммоль, 67,7 екв.), суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, органічну фазу послідовно промивали водою та соляним розчином, потім сушили (сульфат магнію) та розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (24,2 мг, 0,04 ммоль, 62 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{38}N_8O_2S_2$) 655 $[M+H]^+$; RT 1.53 (PXMC-V-B2)

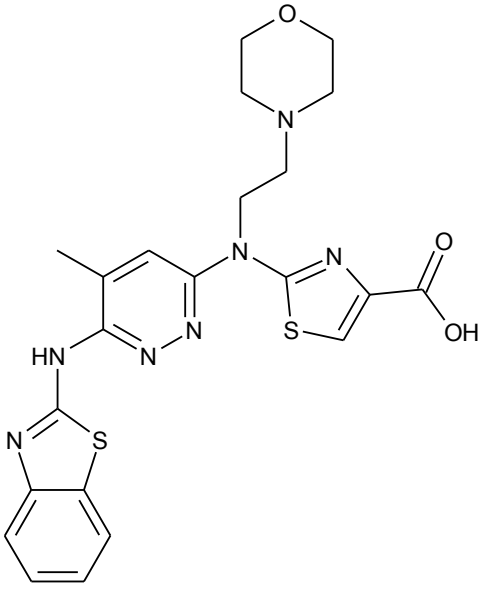
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.90 (BR s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (t, J=7.7 Гц, 1h), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 4.17 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 2h), 2.47 (s, 3h), 2.20 (s, 3h), 1.97 (s, 3h), 1.72 - 1.55 (m, 12h), 1.17 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1H-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (24,2 мг, 0,04 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (7,8 мг, 0,18 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (16,3 мг, 0,03 ммоль, 70 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m/z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{32}H_{35}N_8O_2S_2$: 627.2319, знайдено: 627.2358.

Приклад 41: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}[2-(морфолін-4-іл)етил]аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[(2,2-диметоксіетил)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Аміак (2M в ізопропанолі; 25 мл, 50 ммоль, 2,1 екв. в атмосфері азоту додавали до розчину 1,1-диметокси-2-ізотіоціанатоетану (3,5 г, 20 ммоль, 1 екв.) в ізопропанолі (15 мл) за 0 °C, і суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °C і потім протягом 18 год. за температури навколишнього середовища. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок розчиняли в етанолі (60 мл) і охолоджували до 0 °C. До розчину в атмосфері азоту додавали етилбромпіруват (3,6 мл, 25,8 ммоль, 1,09 екв.), і суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 1,5 год. Додавали триетиламін (5,6 мл, 39,9 ммоль, 2 екв.), суміш перемішували протягом 2 год. і потім концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між етилацетатом (250 мл) і водою (150 мл), і органічну фазу послідовно промивали водою (150 мл) і соляним розчином (150 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням 2:3 сумішшю

етилацетат / гептан призводило до отримання блідо-жовтої твердої речовини, яку розтирали з гептаном (40 мл), відфільтровували, промивали гептаном (40 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2,95 г, 11,33 ммоль, 48 %).

РХ/МС ($C_{10}H_{16}N_2O_4S$) 261 $[M+H]^+$; RT 0.92 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 5.59 (t, J=5.5 Гц, 1h), 4.52 (t, J=5.4 Гц, 1h), 4.35 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.41 (dd+s, 8H), 1.36 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: етил 2-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)(2,2-диметоксіетил)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % дисперсія; 500 мг, 12,5 ммоль, 1,25 екв.) в атмосфері азоту додавали до розчину продукту зі Стадії A (2,6 г, 9,99 ммоль, 1 екв.) і 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (1,85 г, 11,4 ммоль, 1,14 екв.) в 1,4-діоксані (40 мл) за 0 °C, і суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °C і потім протягом 5 год. за 60 °C. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між етилацетатом (300 мл) і насиченим водним розчином хлориду амонію (150 мл). Органічну фазу послідовно промивали водою (2 × 150 мл) і соляним розчином (150 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням 99:1 сумішшю дихлорметан / метанол призводило до отримання помаранчевої смоли, яку розтирали з діетиловим ефіром (15 мл) з отриманням твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали діетиловим ефіром (20 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-рожевого порошку (1,95 г, 5,04 ммоль, 50 %).

РХ/МС ($C_{15}H_{19}ClN_4O_4S$) 387 $[M+H]^+$; RT 1.26 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, J=1.1 Гц, 1H), 4.78 (t, J=5.2 Гц, 1h), 4.51 (d, J=5.2 Гц, 2h), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.34 (s, 6H), 2.42 (d, J=0.9 Гц, 3h), 1.31 (T, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(2,2-диметоксіетил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Продукт зі Стадії B (1,6 г, 4,14 ммоль, 1 екв.) і 2-амінобензотіазол (700 мг, 4,66 ммоль, 1,13 екв. в атмосфері азоту додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (189 мг, 0,21 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (239 мг, 0,41 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл), і суміш перемішували. Додавали N,N-діізопропілетиламін (2,2 мл, 12,4 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали в запаяній трубці за 150 °C протягом 18 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Розтирання з діетиловим ефіром (20 мл) призводило до твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали діетиловим ефіром (2 × 10 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої/зеленого твердої речовини (1,9 г, 3,42 ммоль, 83 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХ/МС ($C_{22}H_{24}N_6O_4S_2$) 501 $[M+H]^+$; RT 1.37 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.11 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (br s, 2H), 7.40 (t, J=7.6 Гц, 1h), 7.22 (t, J=7.6 Гц, 1h), 4.78 (t, J=5.2 Гц, 1h), 4.48 (d, j=5.2 Гц, 2h), 4.29 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.35 (s, 6h), 2.46 (s, 3h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія D: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}[2-(морфолін-4-іл)етил]аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Мурашину кислоту (10 мл, 0,27 моль, 177 екв.) додавали до суспензії продукту зі Стадії C (750 мг, 1,5 ммоль, 1 екв.) у воді (5 мл), і суміш нагрівали за 85 °C протягом 3 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Додавали дихлорметан (20 мл) з подальшим додаванням морфоліну (0,5 мл, 5,78 ммоль, 3,86 екв.) і триацетоксиборогідриду натрію (1,59 г, 7,49 ммоль, 5 екв.), і суміш перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном (125 мл) і 10 % водним розчином карбонату калію (75 мл), і органічну фазу послідовно промивали водою (2 × 75 мл) і соляним розчином (75 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (20 г силікагелю) з елююванням 19:1 сумішшю дихлорметан / метанол призводило до отримання жовтої твердої речовини, яку розтирали з діетиловим ефіром (15 мл), відфільтровували, промивали діетиловим ефіром (15 мл), і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-помаранчевої твердої речовини (375 мг, 0,71 ммоль, 48 %).

РХ/МС ($C_{24}H_{27}N_7O_3S_2$) 526 $[M+H]^+$; RT 1.08 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.18 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.22 (t, J=7.6 Гц, 1h), 4.53 (t, J=6.5 Гц, 2h), 4.29 (Q, J=7.1 Гц, 2H), 3.48 (t, j=4.5 Гц, 4H), 2.65 (t, j=6.5 Гц, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3H).

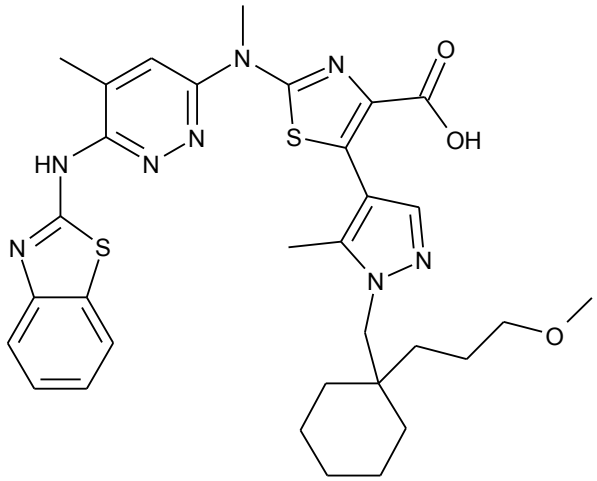
Стадія E: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}[2-(морфолін-4-

іл)етил]аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії D (275 мг, 0,52 ммоль, 1 екв.) в 2: 3 суміші вода / 1,4-діоксан (5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (87,8 мг, 2.09 ммоль, 4 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 18 год. Додавали воду (10 мл) і суміш підкисляли оцтовою кислотою. Тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали водою та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-помаранчевої твердої речовини (215 мг, 0,43 ммоль, 83 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{22}H_{22}N_7O_3S_2$: 496.1231, знайдено: 496.1232.

Приклад 42: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-{[1-(3-метоксипропіл)циклогексил]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-(1-{[1-(3-метоксипропіл)циклогексил]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До суміші продукту Синтезу 11b (110 мг, 0,17 ммоль, 1 екв.), продукту Синтезу 10c (78,2 мг, 0,21 ммоль, 1,2 екв.) і карбонату калію (71,8 мг, 0,52 ммоль, 3 екв.) в 10: 1 суміші тетрагідрофуран (4 мл) / вода (0,4 мл) додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (12,7 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 120 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої піни (56,1 мг, 0,07 ммоль, 40 %).

РХ/МС ($C_{40}H_{56}N_8O_4SiS_2$) 805 $[M+H]^+$; RT 1.74 (PXMC-V-B2)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.92 (dd, J=7.6, 1.0 Гц, 1H), 7.82 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.66 (s, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 2h), 7.35 (ddd, J=8.3, 7.0, 1.5 Гц, 1h), 5.96 (d, J=9.8 Гц, 2h), 4.28 (Q, J=7.1 Гц, 2H), 4.05 (s, 2h), 3.93 (s, 3H), 3.83 (t, 2h), 3.35 (s, 3h), 2.58 (d, j=1.0 Гц, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.69 - 1.58 (m, 5H), 1.52 - 1.44 (m, 7H), 1.38 - 1.32 (s, 4h), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.03 (t, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-{[1-(3-метоксипропіл)циклогексил]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії A (56,1 мг, 0,07 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (3 мл) охолоджували на крижаній бані та додавали трифтороцтову кислоту (0,5 мл, 6,71 ммоль, 96 екв.). Суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища, за якої її перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі, а сирий продукт очищали за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (34,2 мг, 0,05 ммоль, 73 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{42}N_8O_3S_2$) 675 $[M+H]^+$; RT 1.47 (PXMC-V-B2)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.88 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 4.17 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.94 (s, 2H), 3.82 (s, 3h), 3.24 (s, 3h), 2.48 (s, 3h), 2.20 (s,

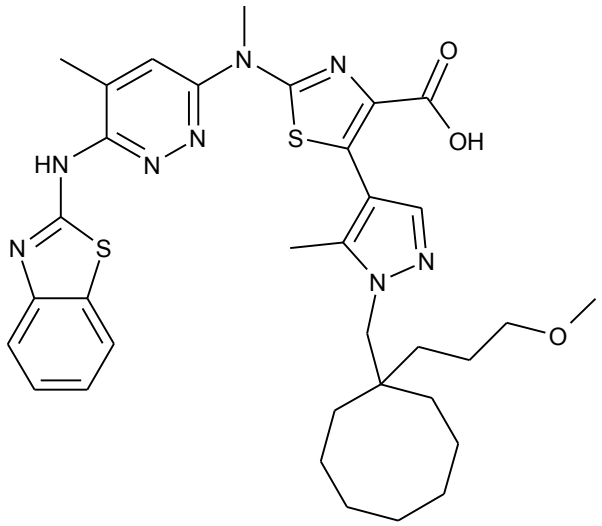
3h), 1.60 - 1.45 (m, 6h), 1.45 - 1.31 (m, 8h), 1.29 - 1.21 (m, 2h), 1.17 (t, 3h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-{[1-(3-метоксипропіл)циклогексил]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (34 мг, 0,05 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (10,6 мг, 0,25 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розбавляли водою, підкисляли 2 н. водним розчином хлороводневої кислоти, і екстрагували 3: 1 сумішшю дихлорметан / ізопропанол. Органічні екстракти сушили (сульфат магнію), концентрували у вакуумі та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (16,7 мг, 0,03 ммоль, 51 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{32}H_{39}N_8O_3S_2$: 647.2581, знайдено: 647.2591.

Приклад 43: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-{[1-(3-метоксипропіл)циклооктил]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-(1-{[1-(3-метоксипропіл)циклооктил]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До суміші продукту Синтезу 11b (106 мг, 0,17 ммоль, 1 екв.), продукту Синтезу 10B (80,9 мг, 0,2 ммоль, 1,2 екв.) і карбонату калію (69,1 мг, 0,5 ммоль, 3 екв.) в 3: 1 суміші тетрагідрофуран / вода (4 мл) додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (12,2 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 120 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді безкольорової смоли (81,3 мг, 0,1 ммоль, 59 %).

РХ/МС ($C_{42}H_{60}N_8O_4SiS_2$) 833 $[M+H]^+$; RT 1.81 (PXMC-V-B2)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.92 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2h), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.28 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.96 (s, 2h), 3.93 (s, 3H), 3.83 (t, j=8.0 Гц, 2h), 3.35 (s, 3h), 2.58 (s, 3h), 2.29 (s, 3h), 1.76 - 1.64 (m, 9H), 1.60 - 1.45 (m, 5h), 1.46 - 1.33 (m, 6h), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.03 (t, 3h), 0.00 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-{[1-(3-метоксипропіл)циклооктил]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії A (81,3 мг, 0,1 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (3 мл) охолоджували на крижаній бані, потім додавали трифтороцтову кислоту (0,3 мл, 4,03 ммоль, 41 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 18 год. Розчинник видаляли у вакуумі, а сирий продукт очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 5 % метанолу в дихлорметані з отриманням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (81,5 мг, 0,12 ммоль, > 100 %).

РХ/МС ($C_{36}H_{46}N_8O_3S_2$) 703 $[M+H]^+$; RT 1.56 (PXMC-V-B2)

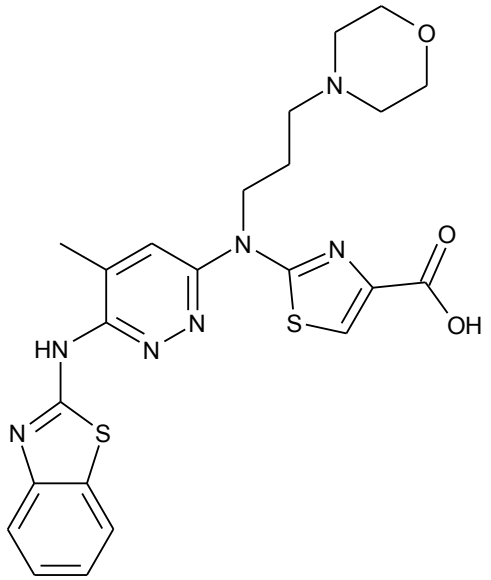
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) 7.88 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (BR s, 1 H), 7.38 (t, J=7.5 Гц, 1h), 7.20 (t, J=7.6 Гц, 1h), 4.17 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.85 (s, 2h), 3.81 (s, 3H), 3.33 (t, j=6.5 Гц, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.19 (s, 3h), 1.66-1.54 (m, 9H), 1.49 - 1.36 (m, 4h), 1.33 - 1.22 (m, 5h), 1.18 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія С: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-{[1-(3-метоксипропіл)циклооктил]метил}-5-метил-1Н-піразол-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії В (81,5 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (24,3 мг, 0,58 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, а розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розбавляли водою, підкисляли 2 н. водним розчином хлороводневої кислоти, і екстрагували 3: 1 сумішшю дихлорметан / ізопропанол. Органічні екстракти сушили (сульфат магнію) та концентрували за зниженого тиску з отриманням цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (53,6 мг, 0,08 ммоль, 69 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{43}N_8O_3S_2$: 675.2894, знайдено: 675.2890.

Приклад 44: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}[3-(морфолін-4-іл)пропіл]аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 2-{[3-(морфолін-4-іл)пропіл]аміно}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Етилбромпіруват (2,5 мл, 17,9 ммоль, 1,18 екв.) в атмосфері азоту додавали до суспензії 3-(морфолін-4-іл)пропілтіосечовини (3,1 г, 15,3 ммоль, 1 екв.) в етанолі (50 мл) за 0 °С, і суміш перемішували протягом 1 год. за температури навколишнього середовища. Додавали триетиламін (4,5 мл, 30,5 ммоль, 2 екв.) і суміш нагрівали за 85 °С протягом 4 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Додавали 10 % водний розчин карбонату калію (150 мл), і суміш екстрагували етилацетатом (5 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (2 × 150 мл) і соляним розчином (100 мл), потім сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (100 г силікагелю) з елююванням 19:1 сумішшю дихлорметан / метанол (19:1) призводило до твердої речовини, яку розтирали з гептаном (50 мл), фільтрували, промивали гептаном (50 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (4 г, 13,4 ммоль, 88 %).

РХ/МС ($C_{13}H_{21}N_3O_3S$) 300 $[M+H]^+$; RT 0.58 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 6.48 (t, 1H), 4.37 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.75 (t, J=4.7 Гц, 4h), 3.42 (q, J=6.0 Гц, 2h), 2.54 - 2.43 (m, 6H), 1.83 (P, J=6.4 Гц, 2h), 1.39 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія В: етил 2-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)[3-(морфолін-4-іл)пропіл]аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % дисперсія; 350 мг, 8,75 ммоль, 1,31 екв.) в атмосфері азоту додавали до розчину продукту зі Стадії А (2 г, 6,68 ммоль, 1 екв.) і 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (1,25 г, 7,67 ммоль, 1.15 екв.) в 1,4-діоксані (30 мл) за 0 °С, і суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °С і

потім протягом 3 год. за 60 °С. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між етилацетатом (300 мл) і насиченим водним розчином хлориду амонію (100 мл). Органічну фазу послідовно промивали водою (150 мл) і соляним розчином (100 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням етилацетатом призводило до отримання коричневої олії. Розтирання з гептаном (15 мл) призводило до твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали гептаном (20 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (1,5 г, 3,52 ммоль, 53 %).

РХ/МС ($C_{18}H_{24}ClN_5O_3S$) 426 $[M+H]^+$; RT 0.96 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1h), 7.56 (d, J=1.1 Гц, 1h), 4.51 (t, 2h), 4.40 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.75 (t, J=4.6 Гц, 4h), 2.52 - 2.42 (m, 9H), 2.06 (p, 2h), 1.41 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія С: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}[3-(морфолін-4-іл)пропіл]аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Продукт зі Стадії В (900 мг, 2,11 ммоль, 1 екв.) і 2-амінобензотіазол (350 мг, 2,33 ммоль, 1,1 екв.) в атмосфері азоту додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (96,8 мг, 0,11 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (122 мг, 0,21 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл), і суміш перемішували. Додавали N,N-діізопропілетиламін (1,1 мл, 6,34 ммоль, 3 екв.) і суміш нагрівали в запаяній трубці за 150 °С протягом 24 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням 10:1 сумішшю дихлорметан / метанол призводило до отримання червоної/коричневої смоли. Розтирання з діетиловим ефіром (20 мл) призводило до твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали діетиловим ефіром (2 × 10 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (875 мг, 1,62 ммоль, 77 %).

РХ/МС ($C_{25}H_{29}N_7O_3S_2$) 540 $[M+H]^+$; RT 1.12 (PXMC-V-B1)

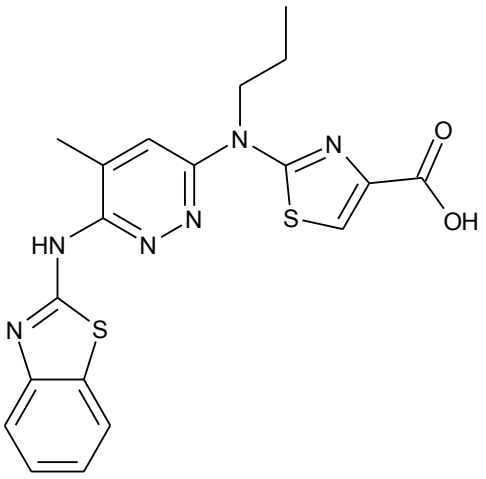
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.16 (BR s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.22 (t, J=7.5 Гц, 1h), 4.43 (t, J=7.4 Гц, 2h), 4.29 (Q, J=7.1 Гц, 2h), 3.59 (t, j=5.0 Гц, 4h), 2.48 (s, 3h), 2.43 - 2.33 (m, 6h), 1.99 - 1.85 (m, 2h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія D: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}[3-(морфолін-4-іл)пропіл]аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії С (300 мг, 0,56 ммоль, 1 екв.) в 3: 1 суміші 1,4-діоксан / вода (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (93,3 мг, 2,22 ммоль, 4 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Додавали воду (5 мл), і суміш фільтрували через целіт і промивали її водою (10 мл). Фільтрат підкисляли оцтовою кислотою та перемішували протягом 15 хв, потім тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (10 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (180 мг, 0,35 ммоль, 63 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{23}H_{24}N_7O_3S_2$: 510.1388, знайдено: 510.1406.

Приклад 45: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(пропіл)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія А: етил 2-(пропіламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Етилбромпіруват (4 мл, 28,7 ммоль, 1,13 екв.) в атмосфері азоту додавали до розчину пропілтіосечовини (3 г, 25,4 ммоль, 1 екв.) в етанолі (50 мл) за 0 °C, і суміш перемішували протягом 1 год. за температури навколишнього середовища. Додавали триетиламін (7 мл, 50,8 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (300 мл) і водою (150 мл), а органічну фазу послідовно промивали водою (150 мл) і соляним розчином (100 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням дихлорметаном призводило до отримання цільового продукту у вигляді блідо-коричневої олії, яка отвердівала під час стояння (3,4 г, 15,9 ммоль, 63 %).

РХ/МС ($C_9H_{14}N_2O_2S$) 215 $[M+H]^+$; RT 1.04 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.42 (s, 1h), 5.63 (s, 1H), 4.37 (q, 2h), 4.40 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.24 (q, 2h), 1.75 - 1.64 (m, 2h), 1.39 (t, 3H), 1.00 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: етил 2-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)(пропіл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % дисперсія; 500 мг, 12,5 ммоль, 1,25 екв.) в атмосфері азоту додавали до розчину продукту зі Стадії A (2,15 г, 10,0 ммоль, 1 екв.) і 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (1,75 г, 10,7 ммоль, 1,07 екв.) в 1,4-діоксані (30 мл) за 0 °C, і суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °C і потім протягом 18 год. за температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (300 мл) і насиченим водним розчином хлориду амонію (150 мл), і органічну фазу послідовно промивали водою (2 × 150 мл) і соляним розчином (100 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням дихлорметаном призводило до твердої речовини, яку розтирали з гептаном (30 мл), відфільтровували, промивали гептаном (15 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (1,3 г, 3,81 ммоль, 38 %).

РХ/МС ($C_{14}H_{17}ClN_4O_2S$) 341 $[M+H]^+$; RT 1.32 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1h), 7.39 (d, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 4h), 2.48 (d, J=1.0 Гц, 3h), 1.93 - 1.78 (m, 2h), 1.42 (t, J=7.1 Гц, 3h), 1.05 (t, J=7.4 Гц, 3h).

Стадія C: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(пропіл)аміно) - 1,3-тіазол-4-карбоксилат

Продукт зі Стадії B (850 мг, 2,49 ммоль, 1 екв.) і 2-амінобензотіазол (425 мг, 2,83 ммоль, 1,13 екв. в атмосфері азоту додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (114 мг, 0,12 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (144 мг, 0,25 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл), і суміш перемішували. Додавали N,N-діізопропілетиламін (1,3 мл, 7,48 ммоль, 3 екв.) і суміш нагрівали в запаяній трубці за 150 °C протягом 24 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням 39:1 сумішшю дихлорметан / метанол призводило до отримання темно-жовтої твердої речовини, яку розтирали з метанолом (15 мл), відфільтровували, промивали метанолом (15 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (915 мг, 2,01 ммоль, 81 %).

РХ/МС ($C_{21}H_{22}N_6O_2S_2$) 455 $[M+H]^+$; RT 1.44 (PXMC-V-B1)

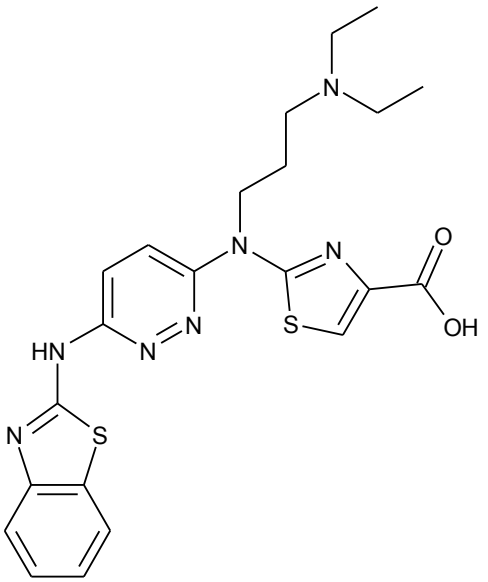
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.12 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.73 (s, 1h), 7.59 (br s, 1H), 7.39 (t, J=7.5 Гц, 1h), 7.22 (t, J=7.3 Гц, 1h), 4.37 (dd, J=9.0, 6.3 Гц, 2H), 4.29 (q, j=7.1 Гц, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.74 (q, j=7.5 Гц, 2H), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3H), 0.96 (t, j=7.4 Гц, 3H).

Стадія D: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(пропіл)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії C (250 мг, 0,55 ммоль, 1 екв.) в 3: 1 суміші 1,4-діоксан / вода (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (92,3 мг, 2,2 ммоль, 4 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 18 год. Додавали воду (5 мл), і розчин фільтрували через целіт і промивали її водою (10 мл). Фільтрат підкисляли оцтовою кислотою з отриманням суспензії, яку збирали за допомогою фільтрування, сирий продукт промивали водою (10 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (185 мг, 0,43 ммоль, 79 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{19}H_{17}N_6O_2S_2$: 425.0860, знайдено: 425.0867.

Приклад 46: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}[3-(діетиламіно)пропіл]аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-{[3-(діетиламіно)пропіл]аміно}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Аміак (2M в ізопропанолі; 60 мл, 0,12 моль, 3,45 екв.) за 0 °C додавали до розчину 3-(діетиламіно)пропілізотіоціанату (6 г, 34,8 ммоль, 1 екв.) в ізопропанолі (15 мл), і суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °C і потім протягом 18 год. за температури навколишнього середовища. Суспензію концентрували у вакуумі, потім розтирали з гептаном (50 мл), тверді речовини фільтрували та промивали гептаном (2 × 25 мл). Додавали етанол (150 мл) і етилбромпіруват (5 мл, 39,8 ммоль, 1,14 екв.), і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 1 год. Додавали триетиламін (10 мл, 69,7 ммоль, 2 екв.) і суміш нагрівали за 85 °C протягом 4 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням 19: 1 сумішшю дихлорметан / метанол призводило до отримання цільового продукту у вигляді темно-коричневої смоли (3,95 г, 13,8 ммоль, 40 %).

РХ/МС ($C_{13}H_{23}N_3O_2S$) 286 $[M+H]^+$; RT 0.78 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.39 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.37 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.42 (td, J=6.2, 3.1 Гц, 2H), 2.64 - 2.51 (m, 6H), 1.84 - 1.76 (m, 2h), 1.39 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.06 (t, J=7.1 Гц, 6h).

Стадія B: етил 2-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % дисперсія; 700 мг, 17,5 ммоль, 1,26 екв.) в атмосфері азоту додавали до розчину продукту зі Стадії A (3,95 г, 13,8 ммоль, 1 екв.) і 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (2,5 г, 15,3 ммоль, 1,11 екв.) в 1,4-діоксані (50 мл) за 0 °C, і суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °C і потім протягом 18 год. за температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (300 мл) і водою (150 мл), а органічну фазу послідовно промивали водою (150 мл) і соляним розчином (100 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням 19: 1 сумішшю дихлорметан / метанол призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (2,3 г, 5,58 ммоль, 40 %).

РХ/МС ($C_{18}H_{26}ClN_5O_2S$) 412 $[M+H]^+$; RT 1.00 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, J=1.1 Гц, 1h), 4.47 (q, 2H), 4.37 (q, J=7.1 Гц, 2h), 2.64 - 2.54 (m, 6H), 2.45 (d, J=0.9 Гц, 3H), 1.98 (q, 2H), 1.39 (t, J=7.1 Гц, 3h), 1.06 (t, j=7.1 Гц, 6h).

Стадія C: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}[3-(діетиламіно)пропіл]аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Продукт зі Стадії B (2,1 г, 5,1 ммоль, 1 екв.) і 2-амінобензотіазол (850 мг, 5,66 ммоль, 1,11 екв. в атмосфері азоту додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (233 мг, 0,25 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (295 мг, 0,51 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл), і суміш перемішували. Додавали N,N-діізопропілетиламін (2,7 мл, 15,3 ммоль, 3 екв.) і суміш нагрівали в запаяній трубці за 150 °C протягом 24 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням з градієнтом 5 - 10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання темно-жовтої смоли, яку розтирали з діетиловим

ефіром (10 мл), фільтрували, промивали діетиловим ефіром (10 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (240 мг, 0,46 ммоль, 9 %).

РХ/МС ($C_{25}H_{31}N_7O_2S_2$) 526 $[M+H]^+$; RT 1.18 (РХМС-V-B1)

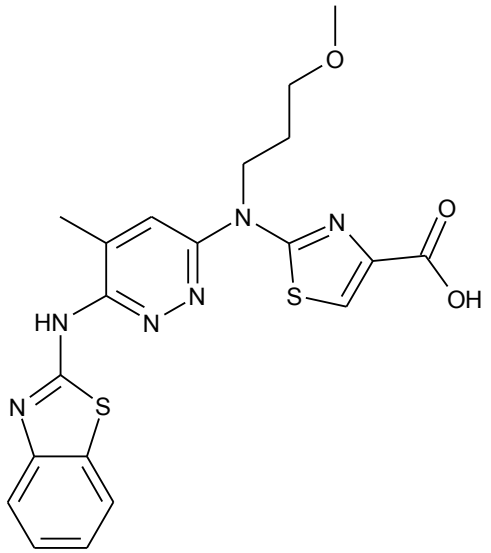
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.78 (br s, 1H), 7.88 - 7.67 (m, 4H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.36 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 4h), 2.52 - 2.39 (m, 5h), 1.39 (t, j=7.1 Гц, 9H).

Стадія D: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}[3-(діетиламіно)пропіл]аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії С (200 мг, 0,38 ммоль, 1 екв.) в 3: 1 суміші 1,4-діоксан / вода (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (63,9 мг, 1,52 ммоль, 4 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 18 год. Додавали воду (5 мл), і суміш фільтрували через целіт, промиваючи водою (10 мл). Фільтрат підкисляли оцтовою кислотою з отриманням твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (10 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (105 мг, 0,21 ммоль, 55 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{23}H_{26}N_7O_2S_2$: 496.1595, знайдено: 496.1614.

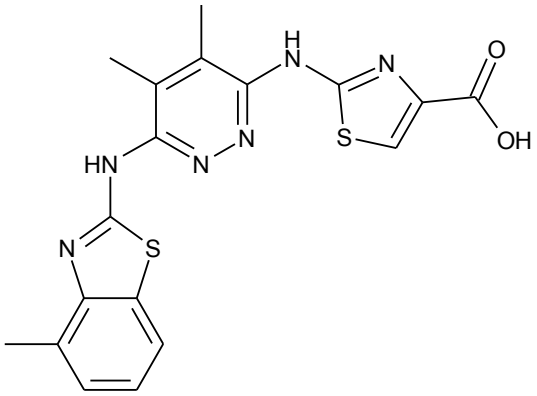
Приклад 47: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



До розчину продукту Синтезу 11с, Стадія С (300 мг, 0,62 ммоль, 1 екв.), в 3:1 суміші 1,4-діоксан / вода (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (104 мг, 2,48 ммоль, 4 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Додавали воду (15 мл), і суміш підкисляли оцтовою кислотою з отриманням твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (25 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді помаранчевої твердої речовини (245 мг, 0,54 ммоль, 87 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{20}H_{21}N_6O_3S_2$: 457.1111, знайдено: 457.1119.

Приклад 48: 2-[[4,5-диметил-6-[(4-метил-1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: N-(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-4-метил-1,3-бензотіазол-2-амін

До 611 мг 6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-аміну (3,9 ммоль, 1 екв.) і 884 мг 2-бром-4-метил-1,3-бензотіазолу (3,9 ммоль, 1 екв.) в 13 мл 1,4-діоксану додавали 1,5 г гідриду натрію (60 мас. %, 37,5 ммоль, 9,6 екв.), і суміш перемішували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 1 год. Після охолодження реакційну суміш виливали на воду з льодом і підкисляли 2 н. розчином HCl. Осад відфільтровували та промивали розчином $NaHCO_3$, і сушили з отриманням 810 мг (67 %) цільового продукту.

РХ-МС-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{14}H_{14}ClN_4S$: 305, знайдено: 305.

Стадія B: етил 2-[[4,5-диметил-6-[(4-метил-1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Суміш 600 мг продукту зі Стадії A (1,96 ммоль, 1 екв.), 730 мг етил 2-амінотіазол-4-карбоксилату (4,24 ммоль, 2,1 екв.), 78 мг $Pd_2(dba)_3$ (0,085 ммоль, 0,04 екв.), 124 мг 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену (0,21 ммоль, 0,1 екв.) і 2,8 мл DIPEA (8 екв.) в 16 мл 1,4-діоксану перемішували за 185 °C в мікрохвильовому реакторі протягом 1,5 год. Після охолодження леткі речовини видаляли, а сиру проміжну сполуку очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 328 мг (38 %) цільового продукту.

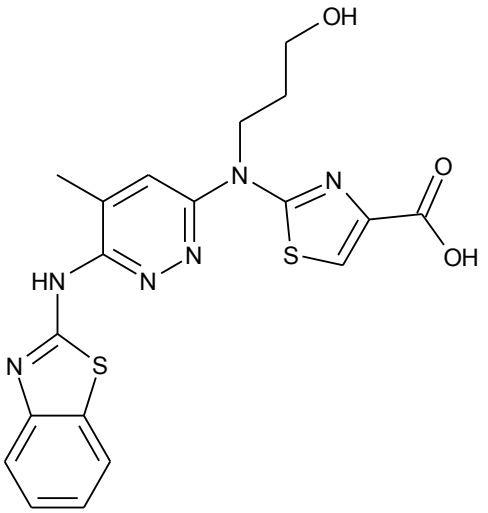
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 11.00/10.81 (s+brs, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (brs, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 4.29 (q, 2H), 2.57 (brs, 3H), 2.39/2.36 (s+s, 6H), 1.31 (t, 3H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 126.9, 122.4, 121.7, 119.4, 60.8, 18.4, 14.7; МСВР-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$: 441.1167, знайдено: 441.1165.

Стадія C: 2-[[4,5-диметил-6-[(4-метил-1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Суміш продукту зі Стадії B, $LiOH_2O$, води і 1,4-діоксану перемішували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 1 год. Після охолодження і концентрування додавали 1 н. HCl, осад відфільтровували та додатково очищали за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії з отриманням цільового продукту.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$: 413.0854, знайдено: 413.0855.

Приклад 49: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-гідроксипропіл)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)(3-гідроксипропіл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трибромід бору (1M в дихлорметані; 16 мл, 16,2 ммоль, 2 екв.) в атмосфері азоту додавали до розчину продукту Синтезу 11c, Стадія B (3 г, 8,09 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (50 мл) за –78 °C. Суміш перемішували протягом 1 год. за –78 °C, потім нагрівали за 50 °C протягом 1 год. Суспензії давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між дихлорметаном (250 мл) і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (150 мл). Органічну фазу послідовно промивали водою (2 × 150 мл) і соляним розчином (100 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням 39:1 сумішшю дихлорметан / метанол призводило до твердої речовини, яку розтирали з діетиловим ефіром (15 мл), фільтрували, промивали діетиловим ефіром (20 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді помаранчевої твердої речовини (900 мг, 2,52 ммоль, 31 %).

РХ/МС ($C_{14}H_{17}ClN_4O_3S$) 357 $[M+H]^+$; RT 1.15 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.04 (s, 1H), 7.87 (dd, J=18.1, 1.1 Гц, 1H), 4.71 (td, J=5.4, 1.1 Гц, 1h), 4.46 (t, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.50 (q, J=5.9 Гц, 2H), 2.43 (dd, j=2.6, 0.9 Гц, 3h), 1.89 (p, j=6.5 Гц, 2h), 1.31 (T, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-гідроксипропіл)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Продукт зі Стадії A (500 мг, 1,4 ммоль, 1 екв.) і 2-амінобензотіазол (240 мг, 1,6 ммоль, 1,14 екв. в атмосфері азоту додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (64,2 мг, 0,07 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (81,1 мг, 0,14 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл), і суміш перемішували. Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,75 мл, 4,2 ммоль, 3 екв.) і суміш нагрівали в запаяній трубці за 150 °C протягом 24 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням 19:1 сумішшю дихлорметан / метанол призводило до отримання червоної/помаранчевої смоли, яку розтирали з діетиловим ефіром (15 мл), відфільтровували, промивали діетиловим ефіром (2 × 10 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді помаранчевої твердої речовини (490 мг, 0,94 ммоль, 67 %).

РХ/МС ($C_{21}H_{22}N_6O_3S_2$) 471 $[M+H]^+$; RT 1.31 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.12 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (br s, 1h), 7.40 (t, J=7.6 Гц, 1h), 7.23 (t, 1H), 4.74 (t, J=5.4 Гц, 1h), 4.46 (t, j=7.1 Гц, 2h), 4.30 (Q, J=7.1 Гц, 2h), 3.54-3.46 (m, 2h), 2.48 (s, 3h), 1.90 (p, j=6.5 Гц, 2h), 1.32 (T, J=7.1 Гц, 3h).

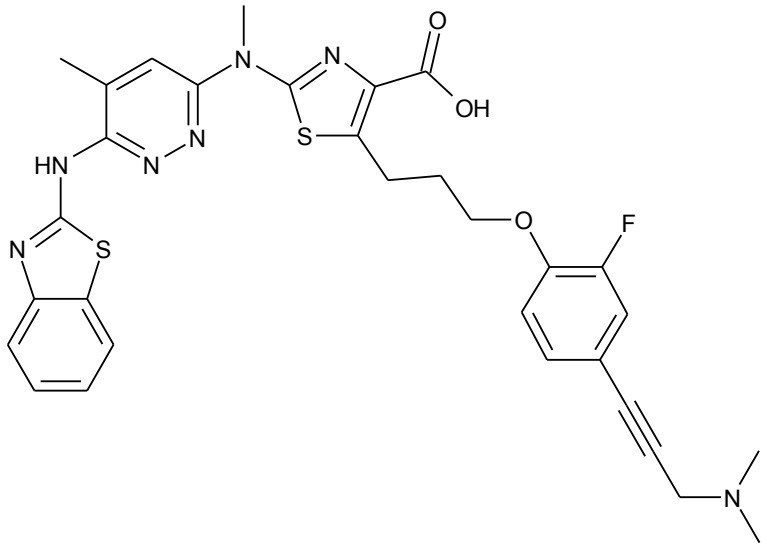
Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-гідроксипропіл)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (275 мг, 0,53 ммоль, 1 екв.) в 3: 1 суміші 1,4-діоксан / вода (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (88,3 мг, 2,1 ммоль, 4 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 18 год. Додавали воду (15 мл), і суміш фільтрували через целіт. Фільтрат підкисляли оцтовою кислотою з отриманням твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (30 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (190 мг, 0,43

ммоль, 82 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{19}H_{19}N_6O_3S_2$: 443.0955, знайдено: 443.0996.

Приклад 50: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія B: етил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з продукту Синтезу 5g і продукту Синтезу 6b як підходящого фенолу, отримували цільовий продукт.

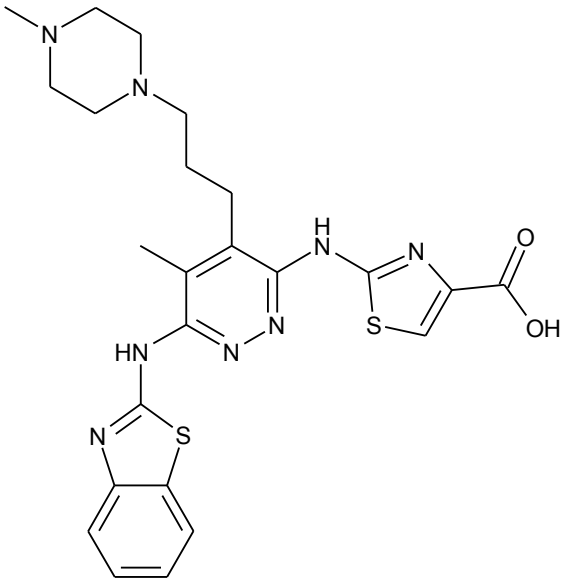
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.15 (t, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.72 (t, 2h), 3.49 (BRS, 2h), 3.27 (t, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.27 (s, 6H), 2.13 (qn, 2h), 1.29 (t, 3h), 0.92 (t, 2h), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 129.0, 127.2, 123.5, 123.2, 119.2, 117.7, 115.5, 111.9, 72.8, 68.5, 66.7, 60.7, 48.2, 44.0, 35.3, 31.1, 23.2, 17.9, 17.8, 14.6, -0.9; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{39}H_{49}FN_7O_4S_2Si$: 790.3035, знайдено: 790.3023.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного етилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{31}H_{31}FN_7O_3S_2$: 632.1908, знайдено: 632.1913.

Приклад 51: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метил-4-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-[3-(бензилокси)пропіл]-5-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильової обробки завантажували продукт Синтезу 9ma (500 мг, 1,18 ммоль, 1 екв.), етил 2-аміно-1,3-тіазол-4-карбоксилат (284 мг, 1,65 ммоль, 1,4 екв.), карбонат цезію (575 мг, 1,76 ммоль, 1,5 екв.), ксантфос (68,1 мг, 0,12 ммоль, 0.1 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (53,9 мг, 0,06 ммоль, 0,05 екв.). Посудину вакуумували та продували азотом (x3) і потім додавали альфа, альфа, альфа-трифтортолуол (20 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 180 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 70 % етилацетату в ізогептані з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (336 мг, 0,6 ммоль, 51 %).

РХ/МС ($C_{28}H_{28}N_6O_3S_2$) 561 $[M+H]^+$; RT 1.53 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.08 (br s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.40-7.33 (m, 6H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.20 (t, 1H),H 4.51 (s, 2h), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.54 (t, J=6.2 Гц, 2h), 2.96 (t, J=7.8 Гц, 2h), 2.39 (s, 3h), 1.76 (p, 2h), 1.32 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4-(3-гідроксипропіл)-5-метилпіридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До охолодженого розчину продукту зі Стадії A (330 мг, 0,59 ммоль, 1 екв.) у безводному дихлорметані (15 мл) краплинами додавали трихлорид бору (1M в дихлорметані; 1,18 мл, 1,18 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і гасили за допомогою додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Суміш розбавляли дихлорметаном і шари розділяли. Органічну фазу послідовно промивали водою та соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі з отриманням цільового продукту (301 мг, 0,64 ммоль, > 100 %) у вигляді суміші з підходящим складним метиловим ефіром, яку безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХ/МС ($C_{21}H_{22}N_6O_3S_2$) 471 $[M+H]^+$; RT 1.295 (PXMC-V-B1).

Стадія C: етил 2-{[4-(3-гідроксипропіл)-5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл]аміно}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До охолодженого розчину продукту зі Стадії B (300 мг, 0,64 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (15 мл) додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметил хлорид (0,12 мл, 0,7 ммоль, 1,1 екв.), N,N-діізопропілетиламін (0,22 мл, 1,28 ммоль, 2 екв.) і DMAP (3,89 мг, 0,03 ммоль, 0,05 екв.). Суміш перемішували протягом 2 год. за температури навколишнього середовища, потім охолоджували до 0 °C і гасили за допомогою додавання водного розчину бікарбонату натрію. Шари розділяли, органічну фазу промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 70 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді помаранчевої твердої речовини (105 мг, 0,17 ммоль, 27 %), яка, як було виявлено,

являла собою суміш з відповідним складним метиловим ефіром. Суміш безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХ/МС ($C_{27}H_{36}N_6O_4SiS_2$) 601 $[M+H]^+$; RT 1.59 (PXMC-V-B1)

Стадія D: етил 2-{[5-метил-4-(3-оксопропіл)-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл]аміно}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі колбу завантажували диметилсульфоксид (29,6 мкл, 0,42 ммоль, 2,5 екв.) в дихлорметані (5 мл), і перемішаний розчин охолоджували до –78 °С. Краплинами додавали розчин оксалілхлориду (2М; 91,5 мкл, 0,18 ммоль, 1,1 екв.), і суміш перемішували протягом 1 год. Краплинами додавали розчин продукту зі Стадії С (100 мг, 0,17 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (5 мл), і отриману в результаті суміш перемішували за –78 °С протягом 1 год. Додавали триетиламін (0,14 мл, 1 ммоль, 6 екв.), і суміші давали нагрітися до 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш гасили водою (10 мл), розбавляли бікарбонатом натрію (10 мл) і екстрагували дихлорметаном (2 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином (50 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді помаранчевої склоподібної речовини (68 мг, 0,11 ммоль, 68 %), яка, як було виявлено, являла собою суміш з відповідним складним метиловим ефіром, яку безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

РХ/МС ($C_{27}H_{34}N_6O_4SiS_2$) 599 $[M+H]^+$; RT 1.62 (PXMC-V-B1).

Стадія E: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метил-4-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії D (68 мг, 0,11 ммоль, 1 екв.) в 3: 1 суміші метанол / оцтова кислота (8 мл) додавали 1-метилпіперазин (25,2 мкл, 0,23 ммоль, 2 екв.) з подальшим додаванням ціаноборгідриду натрію (14,3 мг, 0,23 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 40 хв. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання 1М водного розчину гідроксиду натрію, і суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином (50 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в дихлорметані (5 мл), додавали трифтороцтову кислоту (1 мл), і суміш перемішували протягом 1 год. Суміш розбавляли дихлорметаном (20 мл) і промивали 1М водним розчином гідроксиду натрію (20 мл). Органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням із градієнтом 0 - 20 % 7 н. метанольного розчину аміаку в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді помаранчевої склоподібної речовини (40 мг, 0,07 ммоль, 64 %), яка, як було виявлено, являла собою суміш з відповідним складним метиловим ефіром, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

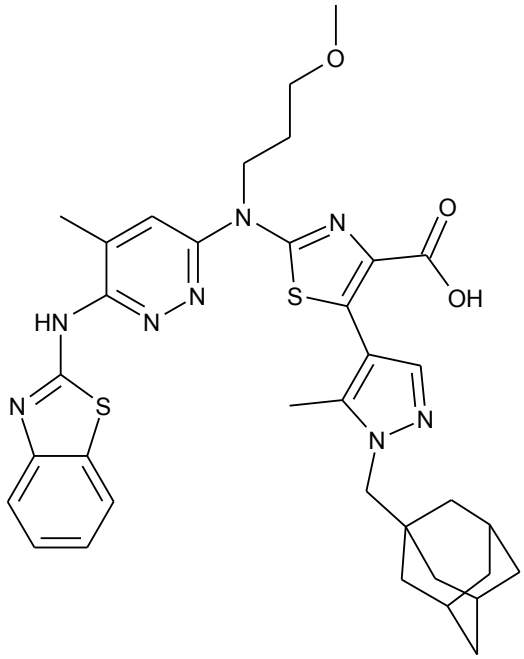
РХ/МС ($C_{26}H_{32}N_8O_2S_2$) 553 $[M+H]^+$; RT 1.17 (PXMC-V-B1).

Стадія F: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метил-4-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]піридазин-3-іл}аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії E (40 мг, 0,07 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду літію (0,14 мл, 0,14 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім додавали хлороводневу кислоту (4М в 1,4-діоксані), і суміш перемішували протягом 1 год. Суміш концентрували у вакуумі та розтирали з діетиловим ефіром, фільтрували, промивали діетиловим ефіром і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді темно-жовтої твердої речовини (14,4 мг, 0,03 ммоль, 38 %) [у вигляді біс-солі хлороводневої кислоти].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{24}H_{29}N_8O_2S_2$: 525.1849, знайдено: 525.1888.

Приклад 52: 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1Н-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1H-піразол-4-іл}-2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До суміші продукту Синтезу 11c (100 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.), продукту Синтезу 10a (61,6 мг, 0,17 ммоль, 1,2 екв.) і карбонату калію (59,8 мг, 0,43 ммоль, 3 екв.) в 4: 1 суміші тетрагідрофуран / вода (5 мл) додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (10,6 мг, 0,01 ммоль, 0,1 екв.). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 120 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової піни (89,2 мг, 0,11 ммоль, 73 %).

PX/MC ($C_{43}H_{58}N_8O_4SiS_2$) 843 $[M+H]^+$; RT 1.88 (PXMC-V-B2)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.82 (dd, J=7.7, 1.0 Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.52 (s, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.23 (ddd, J=8.3, 7.0, 1.5 Гц, 1h), 5.87 (s, 2H), 4.44 (t, j=7.2 Гц, 2h), 4.14 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.78 (s, 2h), 3.72 (t, 2h), 3.44 (t, j=6.0 Гц, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.19 (s, 3h), 2.06 - 1.91 (m, 5h), 1.72 - 1.54 (m, 12H), 1.14 (t, j=7.1 Гц, 3H), 0.91 (t, 2H), -0.13 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1H-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії A (89 мг, 0,11 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (5 мл) охолоджували на крижаній бані та додавали трифтороцтову кислоту (0,5 мл, 6,71 ммоль, 64 екв.). Суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (63,2 мг, 0,09 ммоль, 84 %).

PX/MC ($C_{37}H_{44}N_8O_3S_2$) 713 $[M+H]^+$; RT 1.48 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.10 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.71 (br s+s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 4.44 (t, J=7.2 Гц, 2h), 4.16 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.79 (s, 2h), 3.46 (t, j=6.0 Гц, 2h), 3.26 (s, 3h), 2.48 (s, 3h), 2.20 (s, 3h), 2.07 - 1.97 (m, 5h), 1.72-1.56 (m, 12h), 1.16 (T, J=7.1 Гц, 3h).

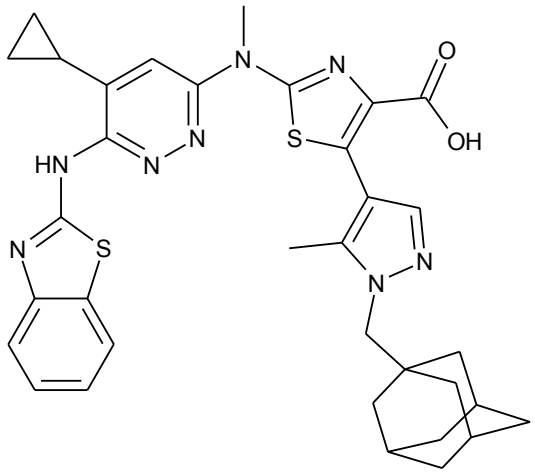
Стадія C: 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1H-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (63 мг, 0,09 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали

моногідрат гідроксиду літію (18,5 мг, 0,44 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з водою, а тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали водою та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (11,5 мг, 0,02 ммоль, 19 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{35}H_{41}N_8O_3S_2$: 685.2738, знайдено: 685.2753.

Приклад 53: 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1Н-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-циклопропілпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1Н-піразол-4-іл}-2-[(5-циклопропіл-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)(метил)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До суміші продукту Синтезу 11d (149 мг, 0,23 ммоль, 1 екв.), продукту Синтезу 10a (96,3 мг, 0.27 ммоль, 1,2 екв.) і карбонату калію (93,4 мг, 0,68 ммоль, 3 екв.) у 5:2 суміші тетрагідрофуран / вода (7 мл) додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (16,5 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.). Суміш барботували азотом (10 хв) і потім нагрівали за 120 °С протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої піни (130 мг, 0,16 ммоль, 71 %).

РХ/МС ($C_{42}H_{54}N_8O_3SiS_2$) 811 $[M+H]^+$; RT 1.64 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.81 (dd, J=7.6, 1.0 Гц, 1Н), 7.52 (s, 1Н), 7.49 - 7.40 (m, 2h), 7.23 (ddd, J=8.3, 7.0, 1.4 Гц, 1h), 7.10 (s, 1Н), 5.88 (s, 2h), 4.15 (q, J=7.1 Гц, 2Н), 3.80 (s, 3Н), 3.79 (s, 2h), 3.70 (t, 2h), 2.72 - 2.62 (m, 1h), 2.18 (s, 3h), 2.01 - 1.92 (m, 3h), 1.71 - 1.54 (m, 12h), 1.21 - 1.13 (m, 5h), 1.12 - 1.07 (m, 2h), 0.90 (t, 3h), -0.13 (s, 9Н).

Стадія В: етил 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1Н-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-циклопропілпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (1 мл, 13,4 ммоль, 78,9 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії А (138 мг, 0,17 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (3 мл) і суміш перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, послідовно промивали водою та соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (104 мг, 0,15 ммоль, 90 %).

РХ/МС ($C_{36}H_{40}N_8O_2S_2$) 681 $[M+H]^+$; RT 1.45 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.16 (br s, 1Н), 7.76 (br s, 2Н), 7.51 (s, 1Н), 7.41 - 7.33 (m, 1Н), 7.24 - 7.14 (m, 2Н), 4.16 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.81 (s, 3Н), 3.78 (s, 2h), 2.18 (s, 3h), 2.00 - 1.92 (m, 3h), 1.72 - 1.53 (m, 12h), 1.20 - 1.12 (m, 5h), 1.07 - 1.00 (m, 2h).

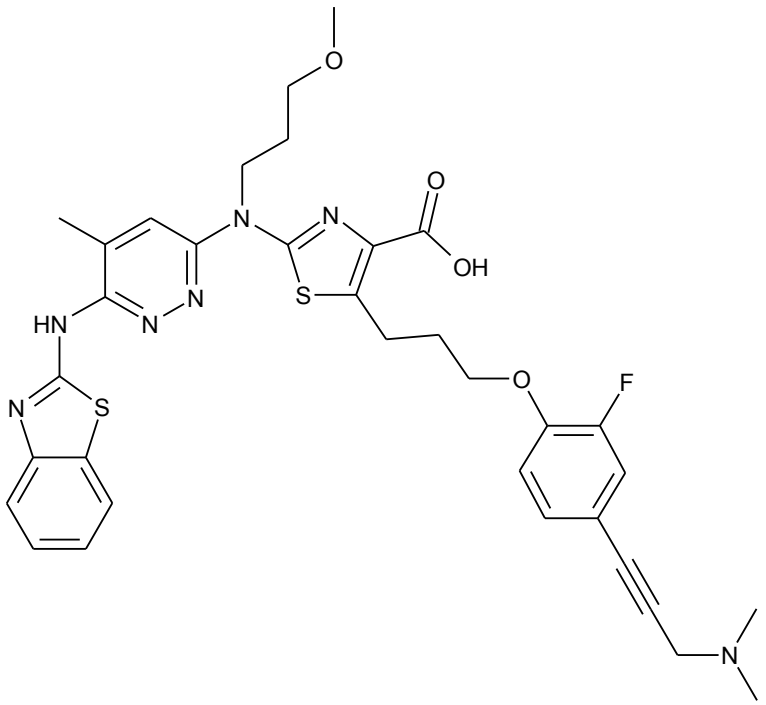
Стадія С: 5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1Н-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-

іл)аміно]-5-циклопропілпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (104 мг, 0,15ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (32 мг, 0,76 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (83,5 мг, 0,13 ммоль, 84 %) [у вигляді солі літію].

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{37}N_8O_2S_2$: 653.2475, знайдено: 653.2475.

Приклад 54: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)-2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (140,6 мг, 0,12 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту додавали до перемішаного розчину продукту Синтезу 11c (844 мг, 1,22 ммоль, 1 екв.), пропаргілового спирту (0,28 мл, 4,86 ммоль, 4 екв.), триетиламіну (1,02 мл, 7,3 ммоль, 6 екв.) і йодиду міді (I) (46,4 мг, 0,24 ммоль, 0,2 екв.) у диметилформаміді (20 мл), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (671 мг, 1 ммоль, 83 %).

PX/MC ($C_{31}H_{40}N_6O_5SiS_2$) 669 $[M+H]^+$; RT 1.43 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.88 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.26 (ddd, J=8.3, 7.0, 1.5 Гц, 1h), 5.88 (s, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.17 (d, j=6.1 Гц, 2h), 3.72 (t, 2h), 3.42 (t, j=5.9 Гц, 2h), 3.22 (s, 3h), 2.47 (s, 3h), 1.98 (P, J=6.7 Гц, 2h), 1.33 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.92 (t, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-(3-гідроксипропіл)-2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Суспензію продукту зі Стадії A (671 мг, 1 ммоль, 1 екв.) в 1: 1 суміші етилацетат / метанол (30 мл) завантажували в колбу, що містить оксид платини(IV) (0,02 г, 0,1 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту. Суміш вакуумували та знову заповнювали азотом (x3), потім вакуумували та поміщали в атмосферу водню. Суміш струшували протягом 3,5 год., потім фільтрували через

целіт (10 г) і промивали його метанолом. Розчинник видаляли у вакуумі та сирий продукт очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої піни (431 мг, 0,64 ммоль, 64 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{44}N_6O_5SiS_2$) 673 $[M+H]^+$; RT 1.43 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.39 (t, J=7.2 Гц, 2H), 4.27 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.48 (q, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.96 (p, J=6.2 Гц, 2H), 1.80 (p, 2H), 1.30 (t, J=7.1 Гц, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H).

Стадія C: етил 5-(3-йодпропіл)-2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту зі Стадії B (431 мг, 0,64 ммоль, 1 екв.) в 4: 1 суміші діетиловий ефір / ацетонітрил (25 мл) додавали імідазол (65,4 мг, 0,96 ммоль, 1,5 екв.), трифенілфосфін (252 мг, 0,96 ммоль, 1,5 екв.) і йод (244 мг, 0,96 ммоль, 1,5 екв.), і суміш перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і послідовно промивали 10 % водним розчином тіосульфату натрію, водою та соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (378 мг, 0,48 ммоль, 75 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{43}IN_6O_4SiS_2$) 783 $[M+H]^+$; RT 1.78 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.85 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.25 (ddd, J=8.2, 6.9, 1.6 Гц, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.38 (t, J=7.2 Гц, 2h), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.42 (t, j=6.0 Гц, 2H), 3.33 (t, 2h), 3.23 (s, 3H), 3.21 - 3.14 (m, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.14 (p, j=6.9 Гц, 2H), 1.97 (p, j=6.2 Гц, 2H), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H).

Стадія D: етил 5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % в мінеральній олії; 38,6 мг, 0,96 ммоль, 2 екв.) додавали до розчину продукту Синтезу 6b (103 мг, 0,53 ммоль, 1.1 екв.) у диметилформаміді (8 мл). Через 10 хв реакційну суміш охолоджували до 0 °C і додавали розчин продукту зі Стадії C (378 мг, 0,48 ммоль, 1 екв.) у диметилформаміді (8 мл). Суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 5 год. Реакційну суміш гасили водою, підкисляли 2 н. водним розчином хлороводневої кислоти та екстрагували етилацетатом (x2). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої піни (115 мг, 0,14 ммоль, 28 %).

РХ/МС ($C_{42}H_{54}FN_7O_5SiS_2$) 848 $[M+H]^+$; RT 1.43 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.84 (dd, J=7.5, 1.1 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2h), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.19 (t, J=8.6 Гц, 1h), 5.86 (s, 2h), 4.38 (t, j=7.3 Гц, 2h), 4.24 (Q, J=7.1 Гц, 2H), 4.16 (t, j=6.1 Гц, 2h), 3.72 (t, j=8.0 Гц, 2H), 3.41 (t, j=5.9 Гц, 2H), 3.33 (s, 2h), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2. 35 (s, 2h), 2.48 - 2.41 (m, 9H), 2.13 (p, 2h), 1.97 (p, 2h), 1.29 (t, J=7.1 Гц, 3h), 0.92 (t, 2h), -0.12 (s, 9H).

Стадія E: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (1 мл, 13,4 ммоль, 99 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії D (115 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (3 мл) і суміш перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (32,2 мг, 0,04 ммоль, 33 %).

РХ/МС ($C_{36}H_{40}FN_7O_4S_2$) 718 $[M+H]^+$; RT 1.32 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.91 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.2 Гц, 1h), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 3H), 4.39 (t, J=7.2 Гц, 2h), 4.26 (Q, J=7.0 Гц, 2H), 4.16 (T,

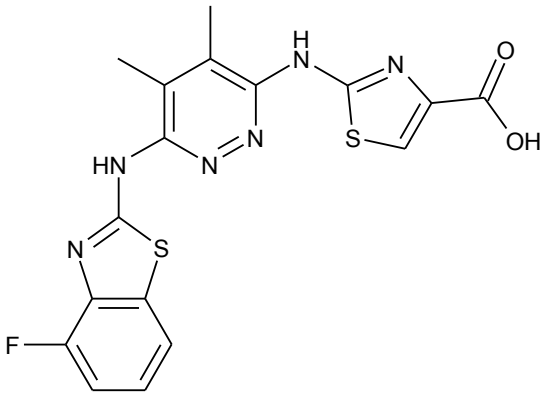
J=6.1 Гц, 2H), 3.43 (t, j=6.0 Гц, 2h), 3.40 (s, 2h), 3.31 - 3.26 (m, 2h), 3.25 (s, 3H), 2.47 (s, 3h), 2.21 (s, 6h), 2.17 - 2.10 (m, 2h), 1.97 (P, 2h), 1.30 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія F: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфеноксі}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії E (32,2 мг, 0,04 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (9,41 мг, 0,22 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з водою, потім центрифугували і розчинник декантували. До решти твердої речовини додавали толуол і суміш обробляли ультразвуком, центрифугували і розчинник декантували. Сушка у вакуумі призводила до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (29,6 мг, 0,04 ммоль, 96 %) [у вигляді солі літію].

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{37}FN_7O_4S_2$: 690.2327, знайдено: 690.2318.

Приклад 55: 2-[[6-[(4-фтор-1,3-бензотіазол-2-іл)аміно] - 4,5-диметилпіридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: N-(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-4-фтор-1,3-бензотіазол-2-амін

До 158 мг 6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-аміну (1 ммоль, 1 екв.) і 232 мг 2-бром-4-фтор-1,3-бензотіазолу (1 ммоль, 1 екв.) у 8 мл 1,4-діоксану додавали 160 мг гідриду натрію (60 мас. %, 4 ммоль, 4 екв.), і суміш перемішували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 1 год. Після охолодження реакційну суміш гасили водою і суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані та висушені органічні фази концентрували з отриманням 311 мг (101 %) цільового продукту.

PX-MC-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{13}H_{11}ClFN_4S$: 309, знайдено: 309.

Стадія B: етил 2-[[6-[(4-фтор-1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Суміш 300 мг продукту зі Стадії A (0,97 ммоль, 1 екв.), 167 мг етил 2-амінотіазол-4-карбоксилату (0,97 ммоль, 1 екв.), 33 мг $Pd_2(dba)_3$ (0,036 ммоль, 0,04 екв.), 53 мг 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену (0,092 ммоль, 0,1 екв.) і 0,23 мл DIPEA (2 екв.) у 8 мл 1,4-діоксану перемішували за 160 °C в мікрохвильовому реакторі протягом 0,75 год. Після охолодження сирий продукт очищали за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії з отриманням 110 мг (26 %) цільового продукту.

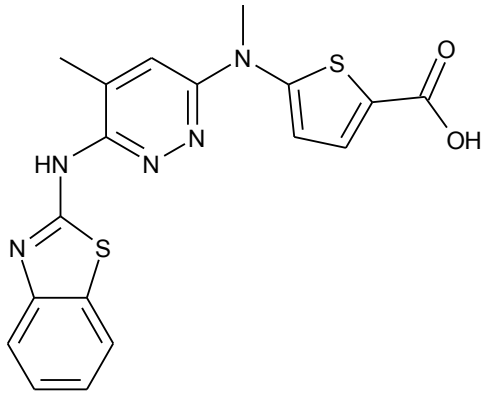
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч.11.17 (s, 1h), 11.05 (s, 1h), 7.96 (s, 1h), 7.81 (m, 1h), 7.24 (m, 1h), 7.22 (m, 1h), 4.29 (q, 2h), 2.39/2.37 (s+s, 6h), 1.31 (t, 3h).

Стадія C: 2-[[6-[(4-фтор-1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Суміш продукту зі Стадії B, $LiOH_2O$, води і 1,4-діоксану перемішували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 9 год. Після охолодження і концентрування додавали 1 н. HCl, і осад відфільтровували з отриманням цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{17}H_{14}FN_6O_2S_2$: 417.0604, знайдено: 417.0595.

Приклад 56: 5-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)тіофен-2-карбонова кислота



Стадія A: трет-бутил N-[(трет-бутокси)карбоніл]-N-(6-хлор-4-метилпіридазин-3-іл)карбамат

До розчину ди-трет- бутил дикарбонату (5,7 г, 26,1 ммоль, 3 екв.) у дихлорметані (40 мл) додавали 6-хлор-4-метилпіридазин-3-амін (1,25 г, 8,71 ммоль, 1 екв.) з подальшим додаванням 4-диметиламінопіридину (53,2 мг, 0,44 ммоль, 0,05 екв.), і суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням 2:3 сумішшю етилацетат / гептан з отриманням жовтої твердої речовини. Розтирання з гептаном (15 мл) призводило до твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали гептаном (2 × 15 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,85 г, 5,38 ммоль, 62 %).

РХ/МС ($C_{15}H_{22}ClN_3O_4$) 188 $[M\text{-Boc-tBu+3H}]^+$; RT 1.28 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, 1H), 2.27 (d, 3H), 1.40 (s, 9H).

Стадія B: метил 5-[(6-{біс[(трет-бутокси)карбоніл]аміно}-5-метилпіридазин-3-іл)аміно]тіофен-2-карбоксилат

Трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (107 мг, 0,12 ммоль, 0,05 екв.) в атмосфері азоту додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (800 мг, 2,33 ммоль, 1 екв.), метил 5-амінотіофен-2-карбоксилату (439 мг, 2,79 ммоль, 1,2 екв.), N,N-діізопропілетиламіну (1,16 мл, 6,98 ммоль, 3 екв.) і ксантфосу (135 мг, 0,23 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання речовини, яку розтирали в діетиловому ефірі, потім тверді речовини збирали за допомогою фільтрування з отриманням цільового продукту у вигляді бежевої твердої речовини (442 мг, 0,95 ммоль, 41 %).

РХ/МС ($C_{21}H_{28}N_4O_6S$) 465 $[M+H]^+$; RT 1.10 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.22 (s, 1H), 7.64 (d, J=4.2 Гц, 1h), 7.17 (s, 1h), 6.74 (d, J=4.3 Гц, 1h), 3.78 (s, 3h), 2.17 (s, 3h), 1.39 (s, 18h).

Стадія C: метил 5-[(6-{біс[(трет-бутокси)карбоніл]аміно}-5-метилпіридазин-3-іл)(метил)аміно]тіофен-2-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % дисперсія; 60,9 мг, 1,52 ммоль, 1,6 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії B (442 мг, 0,95 ммоль, 1 екв.) у диметилформаміді (10 мл). Через 15 хв додавали йодметан (0,12 мл, 1,9 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 5 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, потім промивали водою (x2) з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (295 мг, 0,62 ммоль, 65 %).

РХ/МС ($C_{22}H_{30}N_4O_6S$) 479 $[M+H]^+$; RT 1.23 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, 1h), 6.92 (d, J=4.4 Гц, 1h), 3.79 (s, 3h), 3.66 (s, 3h), 2.22 (d, J=0.9 Гц, 3h), 1.40 (s, 18h).

Стадія D: метил 5-[(6-аміно-5-метилпіридазин-3-іл)(метил)аміно]тіофен-2-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії C (343 мг, 0,72 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (8 мл) охолоджували на крижаній бані, потім додавали трифтороцтову кислоту (2 мл, 26,8 ммоль, 37 екв.). Суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 18

год. Розчинник видаляли у вакуумі, потім залишок розчиняли в метанолі та завантажували на кондиціонований метанолом картридж SCX-2 (5 г). Картридж промивали метанолом, потім елюювали 3,5 н. метанольним аміаком. Розчинник видаляли у вакуумі, а отриману в результаті тверду речовину розтирали з діетиловим ефіром і фільтрували з отриманням цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (142 мг, 0,51 ммоль, 71 %).

РХ/МС ($C_{12}H_{14}N_4O_2S$) 279 $[M+H]^+$; RT 0.67 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.59 (d, J=4.4 Гц, 1h), 7.35 (s, 1h), 6.58 (d, J=4.4 Гц, 1h), 6.00 (s, 2h), 3.75 (s, 3h), 3.50 (s, 3h), 2.16 (s, 3h).

Стадія E: метил 5-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)тіофен-2-карбоксилат

Трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (23,4 мг, 0,03 ммоль, 0,05 екв.) в атмосфері азоту додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії D (142 мг, 0,51 ммоль, 1 екв.), 2-бром-1,3-бензотіазолу (131 мг, 0,61 ммоль, 1,2 екв.), N,N-діізопропілетиламіну (0,25 мл, 1,53 ммоль, 3 екв.) і ксантфосу (29,5 мг, 0,05 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл), і суміш нагрівали за 100 °C протягом 18 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-6 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (158 мг, 0,38 ммоль, 75 %).

РХ/МС ($C_{19}H_{17}N_5O_2S_2$) 412 $[M+H]^+$; RT 1.18 (PXMC-V-B1)

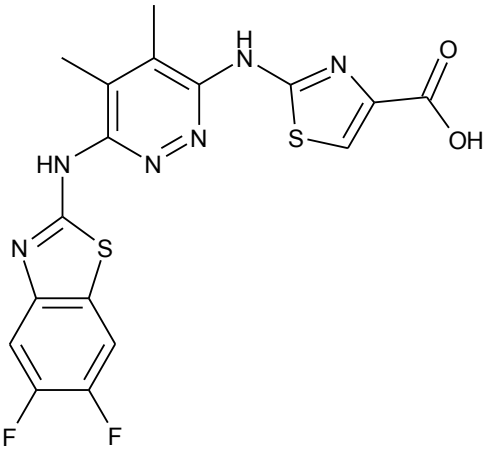
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.04 (br s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 3H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 6.80 (D, J=4.4 Гц, 1h), 3.81 (s, 3H), 3.63 (s, 3h), 2.46 (s, 3H).

Стадія F: 5-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)тіофен-2-карбонова кислота

До суспензії продукту зі Стадії E (158 мг, 0,38 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (161 мг, 3,84 ммоль, 10 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційної суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища і отриману в результаті суспензію центрифугували, декантували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (90,5 мг, 0,23 ммоль, 59 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{18}H_{14}N_5O_2S_2$: 396.0594, знайдено: 396.0576.

Приклад 57: 2-[[6-[(5,6-дифтор-1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: N-(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-5,6-дифтор-1,3-бензотіазол-2-амін

До 158 мг 6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-аміну (1 ммоль, 1 екв.) і 250 мг 2-бром-5,6-дифтор-1,3-бензотіазолу (1 ммоль, 1 екв.) у 8 мл 1,4-діоксану додавали 160 мг гідриду натрію (60 мас. %, 4 ммоль, 4 екв.), і суміш перемішували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 1 год. Після охолодження реакційну суміш гасили водою і суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані та висушені органічні фази концентрували з отриманням 300 мг (92 %) цільового продукту.

РХ-МС-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{13}H_{10}ClF_2N_4S$: 327, знайдено: 327.

Стадія B: етил 2-[[6-[(5,6-дифтор-1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Суміш 300 мг продукту зі Стадії A (0,9 ммоль, 1 екв.), 155 мг етил 2-амінотіазол-4-

карбоксилату (0,9 ммоль, 1 екв.), 33 мг $Pd_2(dba)_3$ (0,036 ммоль, 0,04 екв.), 53 мг 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену (0,092 ммоль, 0,1 екв.) і 0,23 мл DIPEA (2 екв.) у 8 мл 1,4-діоксану перемішували за 200 °C в мікрохвильовому реакторі протягом 1 год. Після охолодження сирий продукт очищали за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії з отриманням 110 мг (26 %) цільового продукту.

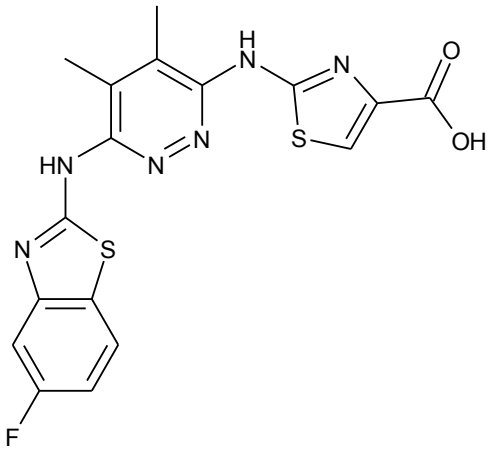
РХ-МС-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{19}H_{17}F_2N_6O_2S_2$: 463, знайдено: 463.

Стадія C: 2-[[6-[(5,6-дифтор-1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Суміш продукту зі Стадії B, $LiOH_2O$, води і 1,4-діоксану перемішували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 9 год. Після охолодження сирий продукт очищали за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії з отриманням 110 мг (26 %) цільового продукту.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{17}H_{13}F_2N_6O_2S_2$: 435.0509, знайдено: 435.0506.

Приклад 58: 2-[[6-[(5-фтор-1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: N-(6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-5-фтор-1,3-бензотіазол-2-амін

До 158 мг 6-хлор-4,5-диметилпіридазин-3-аміну (1 ммоль, 1 екв.) і 348 мг 2-бром-5-фтор-1,3-бензотіазолу (1,5 ммоль, 1,5 екв.) у 20 мл 1,4-діоксану додавали 160 мг гідриду натрію (60 мас. %, 4 ммоль, 4 екв.), і суміш перемішували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 1 год. Після охолодження реакційну суміш гасили за допомогою 2 мл EtOH, концентрували й обробляли 20 мл води. Осаджену тверду речовину відфільтровували з отриманням 300 мг (97 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.81 (dd, 1 H), 7.29 (dd, 1 H), 7.00 (td, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц ДМСО-$d_6$) δ м. д. 162.2, 161.9, 154.1, 152.0, 145.5, 137.4, 131.1, 125.8, 123.3, 110.6, 103.5, 15.7, 13.3; РХ-МС-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{13}H_{11}ClFN_4S$: 309.8, знайдено: 309 і 307 $[M-H]^-$.

Стадія B: етил 2-[[6-[(5-фтор-1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Суміш 300 мг продукту зі Стадії A (0,97 ммоль, 1 екв.), 167 мг етил 2-амінотіазол-4-карбоксилату (0,97 ммоль, 1 екв.), 36 мг $Pd_2(dba)_3$ (0,039 ммоль, 0,04 екв.), 56 мг 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену (0,097 ммоль, 0,1 екв.) і 0,34 мл DIPEA (2 екв.) у 10 мл 1,4-діоксану перемішували за 200 °C в мікрохвильовому реакторі протягом 1 год. Після охолодження сирий продукт очищали за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії з отриманням 150 мг (35 %) цільового продукту.

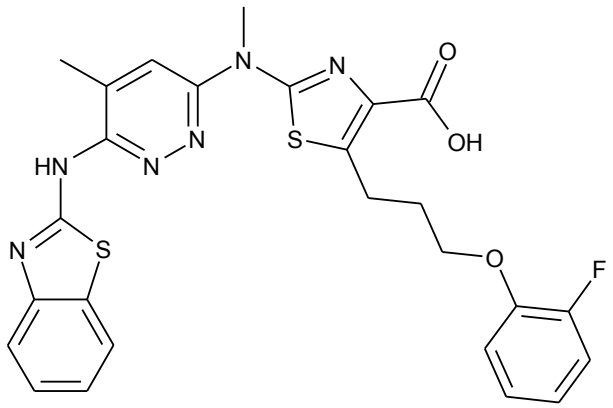
РХ-МС-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{19}H_{18}FN_6O_2S_2$: 445.5, знайдено: 445 і 443 $[M-H]^-$.

Стадія C: 2-[[6-[(5-фтор-1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-4,5-диметилпіридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Суміш 150 мг продукту зі Стадії B (0,338 ммоль, 1 екв.), 28 мг $LiOH \times H_2O$ (0,67 ммоль, 2 екв.) і 10 крапель води в 10 мл 1,4-діоксану перемішували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 3 год. Після охолодження та концентрування сирий продукт очищали за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії з отриманням 112 мг (79 %) цільового продукту.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{17}H_{14}FN_6O_2S_2$: 417.0604, знайдено: 417.0598.

Приклад 59: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-(2-фторфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 5-[3-(2-фторфенокси)пропіл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % в мінеральній олії; 19,5 мг, 0,49 ммоль, 2 екв.) додавали до розчину 2-фторфенолу (0,03 мл, 0,29 ммоль, 1,2 екв.) у диметилформаміді (4 мл). Через 15 хв реакційну суміш охолоджували до 0 °С і додавали розчин продукту Синтезу 5g (177 мг, 0,24 ммоль, 1 екв.) у диметилформаміді (3 мл). Суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання води, підкисляли 2 н. водним розчином хлороводневої кислоти та екстрагували етилацетатом (х2). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді бежевої піни (144 мг, 0,2 ммоль, 83 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{41}FN_6O_4SiS_2$) 709 $[M+H]^+$; RT 1.62 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.84 (dd, J=7.6, 1.0 Гц, 1Н), 7.67 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.49 - 7.40 (m, 2Н), 7.28 - 7.08 (m, 4Н), 6.96 - 6.89 (m, 1Н), 5.86 (s, 2Н), 4.26 (q, J=7.1 Гц, 2Н), 4.13 (t, j=6.2 Гц, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.72 (t, 2Н), 3.31 - 3.25 (m, 2h), 2.45 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.17 - 2.08 (m, 2h), 1.29 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.92 (t, 2h), -0.12 (s, 9Н).

Стадія В: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-(2-фторфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (1 мл, 13,4 ммоль, 66 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії А (144 мг, 0,2 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (3 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (71 мг, 0,12 ммоль, 61 %).

РХ/МС ($C_{28}H_{27}FN_6O_3S_2$) 579 $[M+H]^+$; RT 1.37 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.07 (br s, 1Н), 7.92 (s, 1Н), 7.69 (s, 1Н), 7.61 (br s, 1Н), 7.40 (t, J=7.6 Гц, 1h), 7.32 - 7.08 (m, 4Н), 6.98 - 6.90 (m, 1Н), 4.27 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.13 (t, j=6.2 Гц, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.34 - 3.24 (m, 2h), 2.47 (s, 3h), 2.14 (p, j=6.2 Гц, 2h), 1.30 (t, j=7.1 Гц, 3h).

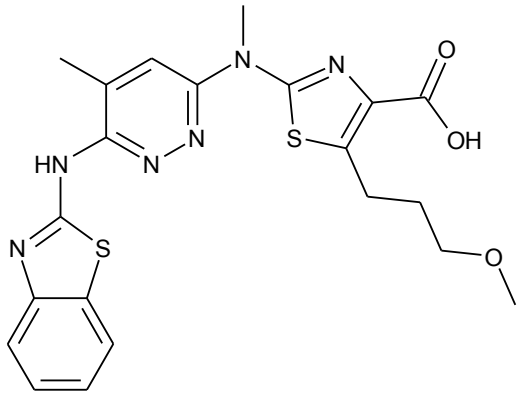
Стадія С: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-(2-фторфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії В (71 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (25,7 мг, 0,61 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з водою, а тверді речовини збирали за допомогою фільтрування. Тверду речовину додатково розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у

вигляді жовтої твердої речовини (49 мг, 0,09 ммоль, 73 %) [у вигляді солі літію].

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{26}H_{24}FN_6O_3S_2$: 551.1330, знайдено: 551.1335.

Приклад 60: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-метоксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-(3-метоксипроп-1-ін-1-іл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (36,4 мг, 0,04 ммоль, 0.1 екв.) в атмосфері азоту додавали до перемішаного розчину продукту Синтезу 11b (200 мг, 0,31 ммоль, 1 екв.), метилпропаргілового ефіру (0,06 мл, 0,76 ммоль, 2,4 екв.), триетиламіну (0,26 мл, 1,88 ммоль, 6 екв.) і йодиду міді (I) (12 мг, 0,06 ммоль, 0,2 екв.) у диметилформаміді (5 мл), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (78 мг, 0,12 ммоль, 40 %).

РХ/МС ($C_{29}H_{36}N_6O_4SiS_2$) 625 $[M+H]^+$; RT 1.56 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2h), 7.26 (td, J=7.6, 1.5 Гц, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.31 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.82 (s, 3h), 3.72 (t, j=8.0 Гц, 2h), 3.38 (s, 3h), 2.47 (s, 3h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.91 (DD, J=10.7, 5.4 Гц, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-(3-метоксипропіл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Суспензію продукту зі Стадії A (78 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) в 1: 1 суміші етилацетат / метанол (8 мл) завантажували в колбу, що містить оксид платини(IV) (2,83 мг, 0,01 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту. Посудину вакуумували та знову заповнювали азотом (x3), потім вакуумували, створювали атмосферу водню та струшували протягом ночі. Суміш фільтрували через целіт (2.5 г), елюювали метанолом і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої піни (56,1 мг, 0,09 ммоль, 71 %).

РХ/МС ($C_{29}H_{40}N_6O_4SiS_2$) 629 $[M+H]^+$; RT 1.54 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.84 (dd, J=7.7, 1.0 Гц, 1H), 7.66 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.25 (ddd, J=8.4, 6.9, 1.6 Гц, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.28 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.38 (t, j=6.3 Гц, 2H), 3.26 (s, 3h), 3.189 - 3.09 (m, 2H), 2.46 (d, j=1.1 Гц, 3h), 1.86 (p, 1h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.97 - 0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Стадія C: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-метоксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифторацтову кислоту (1 мл, 13,4 ммоль, 150 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (56 мг, 0,09 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (3 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-6 % метанолу в дихлорметані призводило

до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (40 мг, 0,08 ммоль, 90 %).

РХ/МС ($C_{23}H_{26}N_6O_3S_2$) 499 $[M+H]^+$; RT 1.25 (PXMC-V-B1)

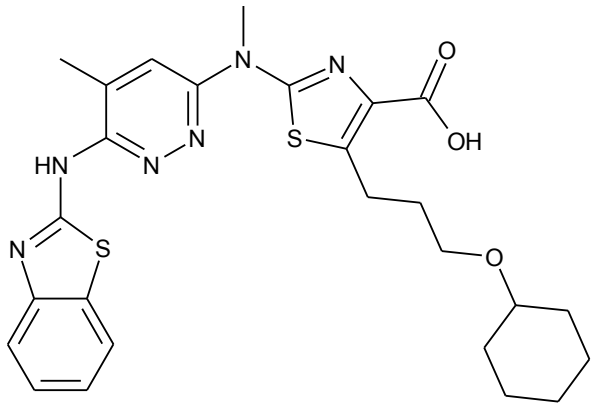
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.11 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.39 (t, J=7.5 Гц, 1h), 7.22 (t, 1H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.39 (t, j=6.3 Гц, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.33 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Стадія D: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-метоксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії C (40 мг, 0,08 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (16,8 мг, 0,4 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, концентрували у вакуумі, розтирали з водою, а тверді речовини збирали за допомогою фільтрування. Тверду речовину суспендували в 1,4-діоксані (4 мл) і потім додавали хлороводневу кислоту (4M в 1,4-діоксані; 0.5 мл). Суспензію перемішували за температури навколишнього середовища протягом 2 год., потім центрифугували і розчинник видаляли декантуванням. Тверду речовину промивали 1,4-діоксаном (2 × 2 мл), потім знову центрифугували і розчинник видаляли декантуванням. Тверду речовину на закінчення розтирали з водою, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (28,4 мг, 0,06 ммоль, 75 %) [у вигляді солі з хлороводневою кислотою].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{21}H_{23}N_6O_3S_2$: 471.1268, знайдено: 471.1271.

Приклад 61: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-(циклогексилокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[3-(циклогексилокси)проп-1-ін-1-іл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (36,4 мг, 0,04 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту додавали до перемішаного розчину продукту Синтезу 11b (200 мг, 0,31 ммоль, 1 екв.), (проп-2-ін-1-ілокси)циклогексану (120 мг, 0,86 ммоль, 2,76 екв.), триетиламіну (0,26 мл, 1,88 ммоль, 6 екв.) і йодиду міді (I) (12 мг, 0,06 ммоль, 0,2 екв.) у диметилформаміді (6 мл), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розбавляли етилацетатом, промивали водою (x2) з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 70 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (50 мг, 0,07 ммоль, 23 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{44}N_6O_4SiS_2$) 693 $[M+H]^+$; RT 1.66 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.85 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.75 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.25 (td, J=7.5, 1.4 Гц, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.82 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 1h), 2.48 (d, j=1.0 Гц, 3h), 1.95 - 1.86 (m, 2h), 1.73 - 1.65 (m, 2h), 1.55 - 1.46 (m, 2h), 1.32 (t, 3h), 1.32 - 1.22 (m, 4h), 0.92 (dd, j=8.5, 7.5 Гц, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-[3-(циклогексилокси)пропіл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-

1,3-тіазол-4-карбоксилат

Суспензію продукту зі Стадії A (50 мг, 0,07 ммоль, 1 екв.) в 1: 1 суміші етилацетат / метанол (6 мл) завантажували в колбу, що містить оксид платини(IV) (21,6 мг, 0,01 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту. Посудину вакуумували та знову заповнювали азотом (x3), потім вакуумували, створювали атмосферу водню та струшували протягом 18 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт (2,5 г), елюювали етилацетатом і метанолом, а розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді безкольорової склоподібної речовини (42,2 мг, 0,06 ммоль, 84 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{48}N_6O_4SiS_2$) 697 $[M+H]^+$; RT 1.71 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.82 (d, J=7.5 Гц, 1H), 7.67 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2h), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.28 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2h), 3.45 (t, j=6.1 Гц, 2h), 3.27 - 3.20 (m, 1h), 3.18 - 3.11 (m, 2h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 1.90 - 1.79 (m, 4h), 1.72 - 1.62 (m, 2h), 1.51 - 1.42 (m, 2h), 1.31 (T, J=7.1 Гц, 3H), 1.28 - 1.17 (m, 5H), 0.96 - 0.89 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Стадія C: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-(циклогексилокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (0,6 мл, 8,06 ммоль, 134 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (42 мг, 0,06 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (3 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (19,6 мг, 0,03 ммоль, 57 %).

РХ/МС ($C_{28}H_{34}N_6O_3S_2$) 567 $[M+H]^+$; RT 1.43 (PXMC-V-B1)

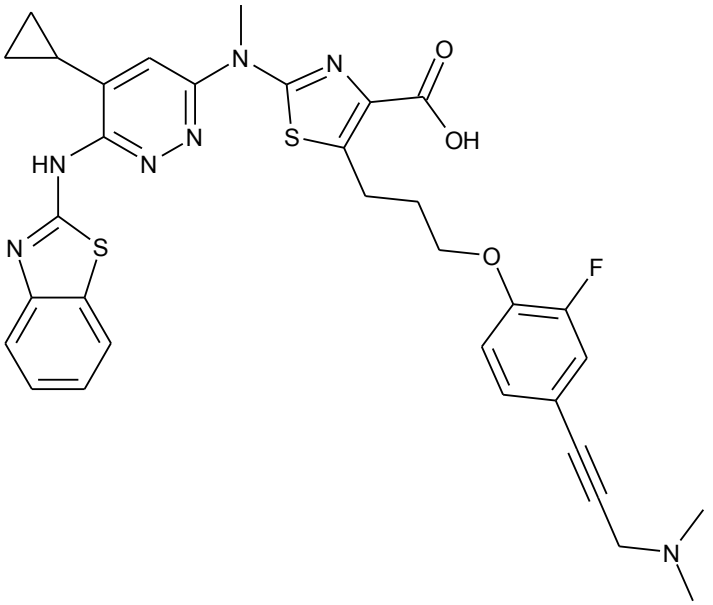
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.085 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.77 (s, 3H), 3.46 (t, J=6.2 Гц, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 1h), 3.15 (t, 2H), 22222.47 (s, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 4H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 1.29-1.15 (m, 4H).

Стадія D: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-(циклогексилокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії C (19,6 мг, 0,03 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (7,26 мг, 0,17 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом 6,5 год., потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (11 мг, 0,02 ммоль, 59 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{26}H_{31}N_6O_3S_2$: 539.1894, знайдено: 539.1895.

Приклад 62: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-циклопропілпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[(5-циклопропіл-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)(метил)аміно]-5-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (422 мг, 0,36 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту додавали до перемішаного розчину продукту Синтезу 11D (2,42 г, 3,65 ммоль, 1 екв.), пропаргілового спирту (0,86 мл, 14,6 ммоль, 4 екв.), триетиламіну (3,04 мл, 21,9 ммоль, 6 екв.) і йодиду міді (I) (139 мг, 0,72 ммоль, 0,2 екв.) у диметилформаміді (50 мл), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (0,91 г, 1,43 ммоль, 39 %).

PX/MC ($C_{30}H_{36}N_6O_4SiS_2$) 637 $[M+H]^+$; RT 1.44 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.18 (BR s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.26 (td, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.00 (d, J=10.2 Гц, 2h), 5.88 (s, 2H), 5.43 (t, 1H), 4.39 (d, j=5.9, 0.8 Гц, 2h), 4.30 (Q, J=7.1 Гц, 2h), 3.82 (s, 3h), 3.75-3.67 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 1h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.22 - 1.12 (m, 2H), 1.12 - 1.06 (m, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-[(5-циклопропіл-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)(метил)аміно]-5-(3-гідроксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Суспензію продукту зі Стадії A (913 мг, 1,43 ммоль, 1 екв.) в 1: 1 суміші етилацетат / метанол (40 мл) завантажували в колбу, що містить оксид платини(IV) (32,6 мг, 0,14 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту. Посудину вакуумували та знову заповнювали азотом (x3), потім вакуумували, створювали атмосферу водню та струшували протягом 3,5 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт (10 г), елюювали метанолом, і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 70 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової піни (762 мг, 1,19 ммоль, 83 %).

PX/MC ($C_{30}H_{40}N_6O_4SiS_2$) 641 $[M+H]^+$; RT 1.44 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.85 (dd, J=7.5, 1.0 Гц, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.87 (s, 2h), 4.56 (t, J=5.1, 3.1 Гц, 1H), 4.28 (q, J=7.1 Гц, 3h), 3.76 (s, 3H), 3.75 - 3.66 (m, 2h), 3.48 (Q, 2h), 3.17 - 3.07 (m, 2h), 2.71 - 2.62 (m, 1h), 1.79 (p, 2h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.19 - 1.12 (m, 2h), 1.11 - 1.04 (m, 2h), 0.94 - 0.86 (m, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія C: етил 2-[(5-циклопропіл-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)(метил)аміно]-5-(3-йодпропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту зі Стадії B (762 мг, 1,19 ммоль, 1 екв.) в 10:3 суміші діетиловий ефір / ацетонітрил (26 мл) додавали імідазол (122 мг, 1,78 ммоль, 1,5 екв.), трифенілфосфін (468 мг, 1,78 ммоль, 1,5 екв.) і йод (453 мг, 1,78 ммоль, 1,5 екв.), і суміш

перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали 10 % водним розчином тіосульфату натрію з подальшим промиванням водою, потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової піни (613 мг, 0,82 ммоль, 69 %).

РХ/МС ($C_{30}H_{39}IN_6O_3SiS_2$) 751 $[M+H]^+$; RT 1.62 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.84 (dd, J=7.7, 1.0 Гц, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.25 (ddd, J=8.2, 7.0, 1.5 Гц, 1h), 7.07 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.75 (s, 3h), 3.74 - 3.65 (m, 2h), 3.38 - 3.29 (m, 2h), 3.17 (t, j=6.8 Гц, 2h), 2.70 - 2.60 (m, 1h), 2.14 (P, 2h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3H), 1.20 - 1.11 (m, 2h), 1.10 - 1.04 (m, 2h), 0.95 - 0.85 (m, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія D: етил 2-[(5-циклопропіл-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)(метил)аміно]-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % в мінеральній олії; 65,3 мг, 1,63 ммоль, 2 екв.) додавали до розчину продукту Синтезу 6b (189 мг, 0,98 ммоль, 1,2 екв.) у диметилформаміді (10 мл). Через 10 хв реакційну суміш охолоджували до 0 °С і додавали розчин продукту зі Стадії С (613 мг, 0,82 ммоль, 1 екв.) у диметилформаміді (10 мл). Суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 3.5 год. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання води, підкисляли 2 н. водним розчином хлороводневої кислоти та екстрагували дихлорметаном (x2). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до твердої речовини, яку додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (метод ВЕРХ-V-A1) з отриманням цільового продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (283 мг, 0,35 ммоль, 43 %).

РХ/МС ($C_{41}H_{50}FN_7O_4SiS_2$) 816 $[M+H]^+$; RT 1.41 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.35 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.33 - 7.11 (m, 3H), 7.06 (s, 1h), 5.86 (s, 2H), 4.25 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.13 (t, J=6.2 Гц, 2h), 3.75 (s, 3H), 3.70 (t, 2h), 3.37 (s, 2h), 3.25 (t, j=7.6 Гц, 2h), 2.69 - 2.59 (m, 1h), 2.19 (s, 6h), 2.10(p, j=6.3 Гц, 2h), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.19 - 1.11 (m, 2h), 1.10 - 1.02 (m, 2h), 0.89 (dd, j=8.7, 7.4 Гц, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія E: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-циклопропілпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (4 мл, 53,7 ммоль, 155 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії D (283 мг, 0,35 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (10 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (56,5 мг, 0,08 ммоль, 24 %).

РХ/МС ($C_{35}H_{36}FN_7O_3S_2$) 686 $[M+H]^+$; RT 1.12 (РХМС-V-B1)

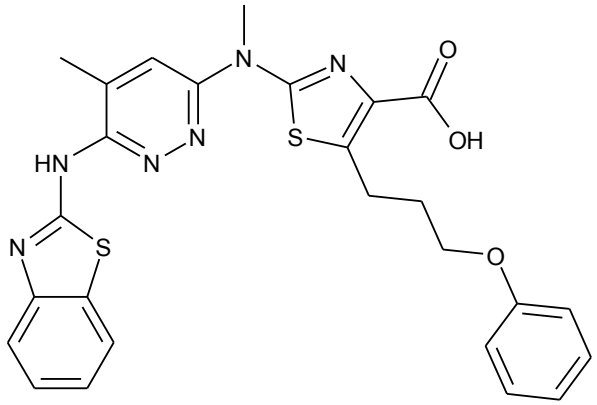
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.71 (BR s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.50 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.39 (ddd, J=8.2, 7.3, 1.3 Гц, 1H), 7.31 (dd, J=12.0, 2.0 Гц, 1h), 7.27 - 7.10 (m, 4H), 4.26 (Q, J=7.1 Гц, 2H), 4.15 (t, j=6.2 Гц, 2H), 3.77 (s, 3h), 3.40 (s, 2h), 3.30 - 3.24 (m, 2h), 2.49 - 2.45 (m, 1h), 2.21 (s, 6h), 2.13 (p, j=6.3 Гц, 2h), 1.30 (t, j=7.1 Гц, 2h), 1.20 - 1.10 (m, 2h), 1.06 - 0.99 (m, 2h).

Стадія F: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-циклопропілпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тізол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії E (56,5 мг, 0,08 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (17,3 мг, 0,41 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °С протягом 6,5 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (46,5 мг, 0,07 ммоль, 86 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{33}FN_7O_3S_2$: 658.2065, знайдено: 658.2070.

Приклад 63: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-феноксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-(3-феноксипроп-1-ін-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Тетракіс (трифенілфосфін)паладій (0) (85,2 мг, 0,08 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту додавали до перемішаного розчину продукту Синтезу 11b (469 мг, 0,74 ммоль, 1 екв.), фенілпропаргілового ефіру (0,38 мл, 2,96 ммоль, 4 екв.), триетиламіну (0,62 мл, 4,42 ммоль, 6 екв.) і йодиду міді (I) (28,1 мг, 0,14 ммоль, 0,2 екв.) у диметилформаміді (12 мл), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (296 мг, 0,43 ммоль, 58 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{38}N_6O_4SiS_2$) 687 $[M+H]^+$; RT 1.57 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.87 (dd, J=7.8, 1.0 Гц, 1H), 7.74 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2h), 7.26 (ddd, J=9.2, 5.5, 1.5 Гц, 1h), 7.10 - 7.06 (m, 2h), 7.00 (tt, J=7.4, 1.1 Гц, 1h), 5.87 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.26 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.83 (s, 3h), 3.76 - 3.70 (m, 2h), 2.47 (D, J=1.0 Гц, 3h), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.97 - 0.88 (m, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-(3-феноксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Суспензію продукту зі Стадії A (296 мг, 0,43 ммоль, 1 екв.) в 1: 1 суміші етилацетат / метанол (40 мл) завантажували в колбу, що містить оксид платини(IV) (9,78 мг, 0,04 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту. Посудину вакуумували та знову заповнювали азотом (x3), потім вакуумували, створювали атмосферу водню та струшували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт (2,5 г), елюювали метанолом, і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 40 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (148 мг, 0,21 ммоль, 50 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{42}N_6O_4SiS_2$) 691 $[M+H]^+$; RT 1.59 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.84 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.67 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.05 - 6.88 (m, 3H), 5.76 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.04 (t, j=6.2 Гц, 2H), 3.78 (s, h), 3.73 (t, 2h), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 2.46 (s, 3h), 2.11 (p, 1H), 1.30 (t, j=7.1 Гц, 3H), 0.93 (t, j=8.0 Гц, 2H), 0.00 (s, 9H).

Стадія C: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-феноксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Хлороводневу кислоту (4M в 1,4-діоксані; 3 мл) повільно додавали до розчину продукту зі Стадії B (148 мг, 0,21 ммоль, 1 екв.) в тетрагідрофурані (5 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (46,7 мг, 0,08 ммоль, 39 %).

РХ/МС ($C_{28}H_{28}N_6O_3S_2$) 561 $[M+H]^+$; RT 1.37 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.07 (BR s, 1H), 8.01-7.81 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 3H), 4.28 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.05 (t, j=6.2 Гц,

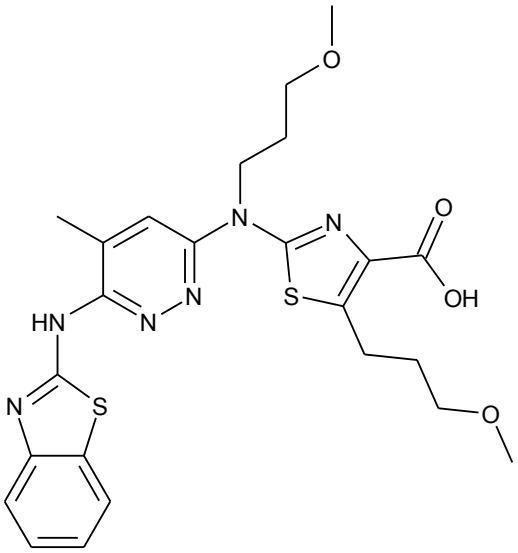
2h), 3.78 (s, 3h), 3.34 - 3.24 (m, 2h), 2.47 (s, 3h), 2.21 - 1.99 (m, 2h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія D: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-феноксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії C (46,7 мг, 0,08 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (17,5 мг, 0,42 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом 6 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (28,7 мг, 0,05 ммоль, 65 %) [у вигляді солі літію].

MCBP-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{26}H_{23}N_6O_3S_2$: 531.1279, знайдено: 531.1285.

Приклад 64: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-5-(3-метоксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-(3-метоксипроп-1-ін-1-іл)-2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (83,3 мг, 0,08 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту додавали до перемішаного розчину продукту Синтезу 11c (500 мг, 0,72 ммоль, 1 екв.), метилпропаргілового ефіру (0,24 мл, 2,88 ммоль, 4 екв.), триетиламіну (0,6 мл, 4,32 ммоль, 6 екв.) і йодиду міді (I) (27,5 мг, 0,14 ммоль, 0,2 екв.) у диметилформаміді (10 мл), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 80 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (337 мг, 0,49 ммоль, 68 %).

PX/MC ($C_{32}H_{42}N_6O_5SiS_2$) 683 $[M+H]^+$; RT 1.57 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.87 (dd, J=7.4, 1.1 Гц, 1H), 7.73 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.26 (dt, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.30 (q, j=7.1 Гц, 2H), 3.72 (t, 2h), 3.42 (T, J=5.9 Гц, 2h), 3.37 (s, 3h), 3.23 (s, 3h), 2.48 (d, j=0.9 Гц, 3h), 1.99 (p, j=6.6 Гц, 2h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.92 (t, j=8.6, 7.4 Гц, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-(3-метоксипропіл)-2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Суспензію продукту зі Стадії A (337 мг, 0,49 ммоль, 1 екв.) в 1: 1 суміші етилацетат / метанол (10 мл) завантажували в колбу, що містить оксид платини(IV) (11,2 мг, 0,05 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту. Посудину вакуумували та знову заповнювали азотом (x3), потім вакуумували, створювали атмосферу водню та струшували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт (2.5 г), елюювали етилацетатом, потім метанолом, і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-3 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (286 мг, 0,42 ммоль, 84 %).

РХ/МС ($C_{32}H_{46}N_6O_5SiS_2$) 687 $[M+H]^+$; RT 1.58 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.85 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2h), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.39 (t, J=7.2 Гц, 2H), 4.28 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.77 - 3.68 (m, 2h), 3.48 - 3.36 (m, 4h), 3.27 (s, 3h), 3.24 (s, 3h), 3.16 - 3.09 (m, 2h), 2.46 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 2h), 1.92 - 1.82 (m, 2h), 1.31 (T, J=7.1 Гц, 3h), 0.97 - 0.88 (m, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія C: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-5-(3-метоксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Хлороводневу кислоту (4М в 1,4-діоксані; 5 мл, 20 ммоль, 48 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії B (286 мг, 0,42 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (2 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої піни (162 мг, 0,29 ммоль, 70 %).

РХ/МС ($C_{26}H_{32}N_6O_4S_2$) 557 $[M+H]^+$; RT 1.28 (PXMC-V-B1)

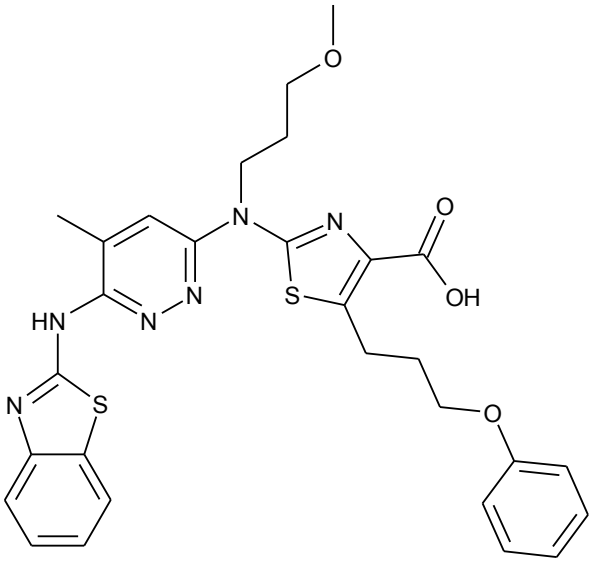
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.06 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (br s+s, 2H), 7.40 (t, J=7.5 Гц, 1h), 7.22 (s, 1H), 4.39 (t, J=7.2 Гц, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.49 - 3.37 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.14 (dd, j=8.7, 6.7 Гц, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Стадія D: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-5-(3-метоксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії C (162 мг, 0,29 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (60,9 мг, 1,45 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 7 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі, потім розчиняли у воді, підкисляли 2 н. водним розчином хлороводневої кислоти і повторно упарювали. Залишок розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді бежевої твердої речовини (87,8 мг, 0,17 ммоль, 57 %) [у вигляді солі з хлороводневою кислотою].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{24}H_{29}N_6O_4S_2$: 529.1686, знайдено: 529.1685.

Приклад 65: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-5-(3-феноксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: етил 2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-(3-феноксипроп-1-ін-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (83,3 мг, 0,08 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту додавали до перемішаного розчину продукту Синтезу 11c (500 мг, 0,72 ммоль, 1 екв.), фенілпропаргілового ефіру (0,36 мл, 2,88 ммоль, 4 екв.), триетиламіну (0,6 мл, 4,32 ммоль, 6

екв.) і йодиду міді (I) (27,5 мг, 0,14 ммоль, 0,2 екв.) у диметилформаміді (10 мл), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (356 мг, 0,48 ммоль, 66 %).

РХ/МС ($C_{37}H_{44}N_6O_5SiS_2$) 745 $[M+H]^+$; RT 1.67 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.87 (dd, J=7.9, 1.1 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2h), 7.38 - 7.32 (m, 2h), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 7.00 (tt, J=7.4, 1.1 Гц, 1h), 5.88 (s, 2h), 5.15 (s, 2h), 4.45 (t, j=7.1 Гц, 2H), 4.25 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.77 - 3.67 (m, 2h), 3.41 (t, j=5.9 Гц, 2h), 3.21 (s, 2H), 2.47 (s, 3h), 1.98 (p, 2H), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3H), 0.92 (DD, j=8.5, 7.5 Гц, 2H), 0.00 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-(3-феноксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Суспензію продукту зі Стадії A (356 мг, 0,48 ммоль, 1 екв.) в етилацетаті (5 мл) завантажували в колбу, що містить оксид платини (IV) (10,8 мг, 0,05 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту. Посудину вакуумували та знову заповнювали азотом (x3), потім вакуумували, створювали атмосферу водню та струшували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт (2,5 г), елюювали етилацетатом і метанолом, розчинник видаляли у вакуумі, сирий продукт очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 40 % етилацетату в ізогептані з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої смоли (286 мг, 0,38 ммоль, 80 %).

РХ/МС ($C_{37}H_{48}N_6O_5SiS_2$) 749 $[M+H]^+$; RT 1.66 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.84 (dd, J=7.7, 1.0 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2h), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 6.98 - 6.88 (m, 3H), 5.88 (s, 2H), 4.40 (t, J=7.3 Гц, 2h), 4.26 (Q, 2h), 4.05 (t, j=6.1 Гц, 2h), 3.78 - 3.68 (m, 2h), 3.42 (t, j=6.0 Гц, 2h), 3.31 - 3.26 (m, 2h), 3.23 (s, 3h), 2.46 (s, 3h), 2.17 - 2.06 (m, 2h), 2.03 - 1.92 (m, 2h), 1.30 (t, j=7.1, 5.2 Гц, 3h), 0.97 - 0.88 (m, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія C: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-5-(3-феноксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Хлороводневу кислоту (4 М в 1,4-діоксані; 5 мл, 20 ммоль, 52 екв.) повільно додавали до розчину продукту зі Стадії B (286 мг, 0,38 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (2 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої піни (145 мг, 0,23 ммоль, 62 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{34}N_6O_4S_2$) 619 $[M+H]^+$; RT 1.40 (PXMC-V-B1)

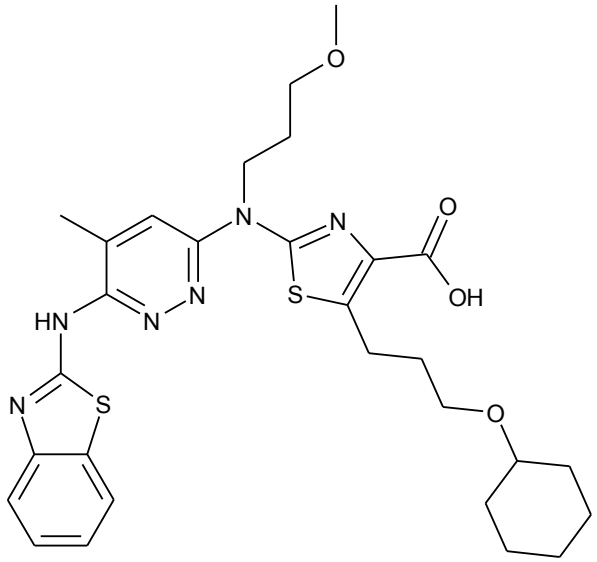
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.07 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.68 (br s+s, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.29 (dd, J=8.8, 7.3 Гц, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 3h), 4.39 (t, j=7.2 Гц, 2h), 4.27 (Q, J=7.1 Гц, 2H), 4.05 (t, j=6.2 Гц, 2h), 3.44 (t, j=6.0 Гц, 2h), 3.33 - 3.27 (m, 2h), 3.25 (s, 3h), 2.47 (s, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 2h), 2.03 - 1.93 (m, 2h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія D: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-5-(3-феноксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії C (145 мг, 0,23 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (49,3 мг, 1,17 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом 7 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі, розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (90,6 мг, 0,15 ммоль, 65 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{29}H_{31}N_6O_4S_2$: 591.1843, знайдено: 591.1843.

Приклад 66: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-5-[3-(циклогексилокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[3-(циклогексилокси)проп-1-ін-1-іл]-2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (83,3 мг, 0,08 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту додавали до перемішаного розчину продукту Синтезу 11c (500 мг, 0,72 ммоль, 1 екв.), (проп-2-ін-1-ілокси)циклогексану (400 мг, 2,88 ммоль, 4 екв.), триетиламіну (0,60 мл, 4,32 ммоль, 6 екв.) і йодиду міді (I) (27,5 мг, 0,14 ммоль, 0,2 екв.) у диметилформаміді (10 мл), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 70 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (330 мг, 0,44 ммоль, 61 %).

PX/MC ($C_{37}H_{50}N_6O_5SiS_2$) 751 $[M+H]^+$; RT 1.81 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.27 (ddd, J=8.3, 7.1, 1.4 Гц, 1H), 5.88 (s, 2h), 4.50 (s, 2H), 4.46 (t, 2H), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.73 (t, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 1h), 3.42 (t, j=6.0 Гц, 2H), 3.23 (s, 3h), 2.48 (s, 3h), 1.98 (p, j=6.3 Гц, 2h), 1.94 - 1.86 (m, 2h), 1.75 - 1.63 (m, 2h), 1.54 - 1.45 (m, 2h), 1.36 - 1.17 (m, 7h), 0.92 (dd, j=8.4, 7.6 Гц, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-[3-(циклогексилокси)пропіл]-2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Суспензію продукту зі Стадії A (330 мг, 0,44 ммоль, 1 екв.) в 1: 1 суміші етилацетат / метанол (40 мл) завантажували в колбу, що містить оксид платини(IV) (9,98 мг, 0,04 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту. Посудину вакуумували та знову заповнювали азотом (x3), потім вакуумували, створювали атмосферу водню та струшували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт (2,5 г), елюювали етилацетатом і метанолом, а розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 40 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (272 мг, 0,36 ммоль, 82 %).

PX/MC ($C_{37}H_{54}N_6O_5SiS_2$) 755 $[M+H]^+$; RT 1.79 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.82 (d, J=7.7 Гц, 1h), 7.66 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2h), 7.26 (ddd, J=8.2, 6.9, 1.6 Гц, 1H), 4.38 (t, 2H), 4.27 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 4H), 3.24 (s, 3h), 3.23 - 3.19 (m, 1h), 3.14 (t, j=7.6 Гц, 2h), 2.45 (s, 3h), 1.97 (P, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 5h), 1.72 - 1.58 (m, 2h), 1.52 - 1.39 (m, 2h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.28 - 1.14 (m, 4h), 0.92 (t, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія C: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-5-[3-(циклогексилокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Хлороводневу кислоту (4 M в 1,4-діоксані; 4 мл, 16 ммоль, 45 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії B (272 мг, 0,36 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а

органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої піни (120 мг, 0,19 ммоль, 53 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{40}N_6O_4S_2$) 625 $[M+H]^+$; RT 1.45 (PXMC-V-B1)

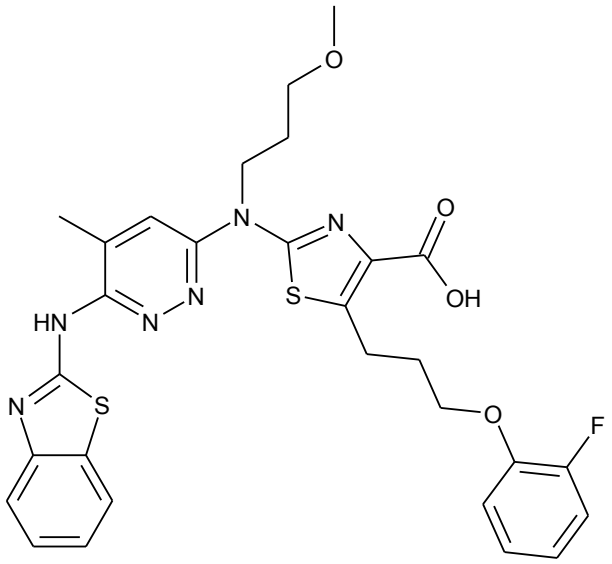
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.09 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (br s+s, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 4.39 (t, J=7.2 Гц, 2h), 4.28 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.45 (dt, J=9.9, 6.1 Гц, 4H), 3.25 (s, 3h), 3.24 - 3.20 (m, 1h), 3.15 (t, j=7.6 Гц, 2h), 2.47 (s, 3H), 1.97 (P, J=6.3 Гц, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 4h), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 2h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.29 - 1.16 (m, 4h).

Стадія D: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-5-[3-(циклогексилокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії C (120 мг, 0,19 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (40,3 мг, 0,96 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом 6 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі, розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (98 мг, 0,16 ммоль, 86 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{29}H_{37}N_6O_4S_2$: 597.2312, знайдено: 597.2314.

Приклад 67: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-5-[3-(2-фторфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: етил 5-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)-2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (83,3 мг, 0,08 ммоль, 0.1 екв.) в атмосфері азоту додавали до перемішаного розчину продукту Синтезу 11c (500 мг, 0,72 ммоль, 1 екв.), пропаргілового спирту (0,16 мл, 2,88 ммоль, 4 екв.), триетиламіну (0,60 мл, 4,32 ммоль, 6 екв.) і йодиду міді (I) (27,5 мг, 0,14 ммоль, 0,2 екв.) у диметилформаміді (10 мл), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (362 мг, 0,54 ммоль, 75 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{40}N_6O_5SiS_2$) 669 $[M+H]^+$; RT 1.45 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.88 (dd, J=7.4, 1.1 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2h), 7.27 (ddd, J=8.3, 7.1, 1.4 Гц, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.44 (t, J=6.0 Гц, 1h), 4.45 (t, j=7.2 Гц, 2H), 4.40 (d, j=5.9 Гц, 2h), 4.29 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.42 (t, j=6.0 Гц, 2h), 3.24 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.99 (P, J=6.3 Гц, 2h), 1.33 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.99 - 0.88 (m, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-(3-гідроксипропіл)-2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-

(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Суспензію продукту зі Стадії A (362 мг, 0,54 ммоль, 1 екв.) в 1: 1 суміші етилацетат / метанол (10 мл) завантажували в колбу, що містить оксид платини(IV) (12,3 мг, 0,05 ммоль, 0,1 екв.) в атмосфері азоту. Посудину вакуумували та знову заповнювали азотом (x3), потім вакуумували, створювали атмосферу водню та струшували протягом ночі. Суміш фільтрували через целіт (2.5 г), елюювали метанолом і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 80 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової піни (230 мг, 0,34 ммоль, 63 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{44}N_6O_5SiS_2$) 673 $[M+H]^+$; RT 1.47 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86 (dd, J=7.5, 1.1 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2h), 7.25 (ddd, J=8.3, 6.9, 1.6 Гц, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.57 (t, J=5.1 Гц, 1h), 4.39 (t, j=7.2 Гц, 2h), 4.28 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.72 (dd, j=8.5, 7.5 Гц, 2h), 3.52 - 3.44 (m, 2h), 3.43 (t, 2h), 3.23 (s, 3h), 3.16 - 3.08 (m, 2h), 2.46 (s, 3h), 1.96 (p, j=6.4 Гц, 2h), 1.86 - 1.75 (m, 2h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.92 (dd, j=8.6, 7.4 Гц, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія C: етил 5-(3-йодпропіл)-2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту зі Стадії B (230 мг, 0,34 ммоль, 1 екв.) в 3: 1 суміші діетиловий ефір / ацетонітрил (16 мл) додавали імідазол (34,9 мг, 0,51 ммоль, 1,5 екв.), трифенілфосфін (135 мг, 0,51 ммоль, 1,5 екв.) і йод (130 мг, 0,51 ммоль, 1,5 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали 10 % водним розчином тіосульфату натрію з подальшим промиванням водою, потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (129 мг, 0,16 ммоль, 48 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{43}IN_6O_4SiS_2$) 783 $[M+H]^+$; RT 1.63 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.85 (dd, J=7.5, 1.1 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2h), 7.26 (ddd, J=8.3, 6.9, 1.6 Гц, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.40 (t, J=7.3 Гц, 2H), 4.29 (q, j=7.1 Гц, 2H), 3.73 (dd, j=8.6, 7.4 Гц, 2h), 3.42 (t, j=6.0 Гц, 2h), 3.40 - 3.28 (m, 2h), 3.24 (s, 3h), 3.21 - 3.14 (m, 2h), 2.45 (s, 3h), 2.14 (P, J=7.0 Гц, 2h), 2.02 - 1.95 (m, 2h), 1.34 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.92 (dd, J=8.6, 7.4 Гц, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія D: етил 5-[3-(2-фторфенокси)пропіл]-2-[(3-метоксипропіл)(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % в мінеральній олії; 13,2 мг, 0,33 ммоль, 2 екв.) додавали до розчину 2-фторфенолу (0,02 мл, 0,2 ммоль, 1,2 екв.) у диметилформаміді (3 мл). Через 15 хв суміш охолоджували до 0 °C і додавали розчин продукту зі Стадії C (129 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) у диметилформаміді (3 мл). Суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання води, підкисляли 2 н. водним розчином хлороводневої кислоти та екстрагували етилацетатом (x2). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-3 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової смоли (75,6 мг, 0,1 ммоль, 60 %).

РХ/МС ($C_{37}H_{47}FN_6O_5SiS_2$) 767 $[M+H]^+$; RT 1.61 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.84 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.07 (m, 4h), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 5.87 (s, 2h), 4.40 (t, J=7.2 Гц, 2h), 4.26 (q, J=7.0 Гц, 2h), 4.13 (t, j=6.1 Гц, 2h), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.42 (t, j=6.0 Гц, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2h), 3.24 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.25 - 2.05 (m, 2h), 1.97 (p, j=6.2 Гц, 2h), 1.29 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.98 - 0.89 (m, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія E: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-5-[3-(2-фторфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Хлороводневу кислоту (4M в 1,4-діоксані; 1 мл, 4 ммоль, 40,6 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії D (75,6 мг, 0,1 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (2 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а

органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (36,2 мг, 0,06 ммоль, 58 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{33}FN_6O_4S_2$) 637 $[M+H]^+$; RT 1.39 (PXMC-V-B1)

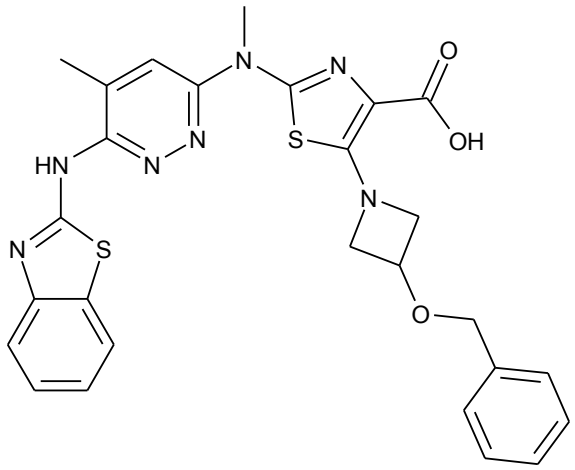
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) 7.92 (br s, 1H), 7.67 (br s+s, 2H), 7.39 (t, J=7.5 Гц, 1h), 7.27 - 7.08 (m, 4H), 6.99 - 6.89 (m, 1h), 4.39 (t, J=7.3 Гц, 2h), 4.26 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.14 (T, J=6.1 Гц, 2h), 3.44 (t, j=6.0 Гц, 2h), 3.34 - 3.24 (m, 2h), 3.25 (s, 3h), 2.47 (s, 2h), 2.22 - 2.06 (m, 2h), 1.97 (p, 2h), 1.30 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія F: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-метоксипропіл)аміно)-5-[3-(2-фторфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії E (36,2 мг, 0,06 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (11,9 мг, 0,28 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання цільового продукту у вигляді бежевої твердої речовини (19,5 мг, 0,03 ммоль, 56 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{29}H_{30}FN_6O_4S_2$: 609.1749, знайдено: 609.1753.

Приклад 68: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-(бензилокси)азетидин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[3-(бензилокси)азетидин-1-іл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину для мікрохвильового оброблення завантажували продукт Синтезу 11b (500 мг, 0,79 ммоль, 1 екв.), гідрохлорид 3-(бензилокси)азетидину (314 мг, 1,57 ммоль, 2 екв.), карбонат цезію (769 мг, 2,36 ммоль, 3 екв.) і 1,4-діоксан (10 мл). Суміш барботували азотом (10 хв), після чого додавали ксантфос Pd G3 (74,7 мг, 0,08 ммоль, 0,1 екв.), і суміш нагрівали за 140 °C протягом 2 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, потім промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, і органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої піни (380 мг, 0,53 ммоль, 67 %).

РХ/МС ($C_{35}H_{43}N_7O_4SiS_2$) 718 $[M+H]^+$; RT 1.53 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.82 (d, 1H), 7.57 (d, J=1.0 Гц, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 4H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 5.84 (s, 2h), 4.52 (s, 2h), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.32 (DDD, j=8.9, 6.3, 1.2 Гц, 2h), 4.19 (q, j=7.1 Гц, 2h), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 2h), 3.66 (s, 3h), 2.44 (d, j=1.0 Гц, 3h), 1.26 (T, J=7.1 Гц, 3h), 0.97 - 0.88 (m, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-

(бензилокси)азетидин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (1 мл, 13,4 ммоль, 96,3 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (100 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (3 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (48 мг, 0,08 ммоль, 59 %).

РХ/МС ($C_{29}H_{29}N_7O_3S_2$) 588 $[M+H]^+$; RT 1.31 (PXMC-V-B1)

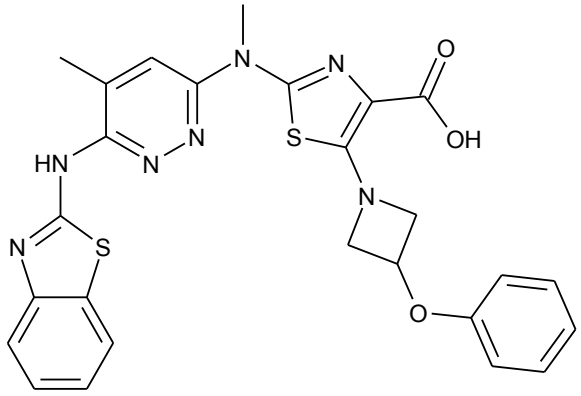
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.02 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.59 (br s+s, 2H), 7.44 - 7.28 (m, 6H), 7.21 (t, J=7.5 Гц, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.51 - 4.46 (m, 1h), 4.37 - 4.28 (m, 2h), 4.20 (q, j=7.1 Гц, 2h), 4.01 - 3.96 (m, 2h), 3.66 (s, 3h), 2.45 (s, 3h), 1.27 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-(бензилокси)азетидин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (48 мг, 0,08 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (17,1 мг, 0,41 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді бежевої твердої речовини (33,2 мг, 0,06 ммоль, 73 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{27}H_{26}N_7O_3S_2$: 560.1533, знайдено: 560.1531.

Приклад 69: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-феноксиазетидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-(3-феноксіазетидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину завантажували продукт Синтезу 11b (100 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.), гідрохлорид 3-феноксіазетидину (58,4 мг, 0,31 ммоль, 2 екв.), карбонат цезію (154 мг, 0,47 ммоль, 3 екв.) і 1,4-діоксан (4 мл). Суміш барботували азотом (10 хв) і додавали рац- BINAP Pd G3 (15,6 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом 24 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (55,7 мг, 0,08 ммоль, 50 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{41}N_7O_4SiS_2$) 704 $[M+H]^+$; RT 1.60 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.82 (d, 1H), 7.59 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2h), 7.39 - 7.30 (m, 2h), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.00 (tt, J=7.4, 1.1 Гц, 1h), 6.91 (dt, J=7.7, 1.1 Гц, 2H), 5.85 (s, 2h), 5.16 (tt, j=6.6, 3.8 Гц, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 2H), 4.22 (q, j=7.1 Гц, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 2h), 3.73 (DD, J=8.5, 7.5 Гц, 2h), 3.69 (s, 3h), 2.45 (d, j=1.0 Гц, 3h), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.97 - 0.88 (m, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-

феноксіазетидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (1 мл, 13,4 ммоль, 170 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (55,7 мг, 0,08 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (3 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (20,4 мг, 0,04 ммоль, 45 %).

РХ/МС ($C_{28}H_{27}N_7O_3S_2$) 574 $[M+H]^+$; RT 1.31 (PXMC-V-B1)

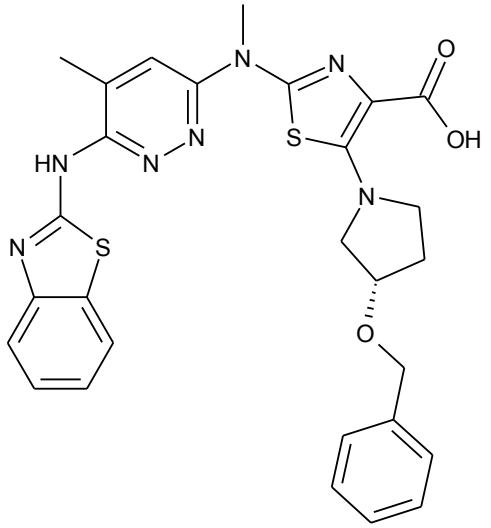
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.92 (br s, 1H), 7.60 (br s+s, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (tt, J=7.4, 1.1 Гц, 1h), 6.91 (dt, J=7.8, 1.1 Гц, 2H), 5.16 (tt, J=6.5, 3.7 Гц, 1h), 4.62 - 4.53 (m, 2h), 4.22 (q, j=7.1 Гц, 2h), 4.17 - 4.10 (m, 2h), 3.68 (s, 3h), 2.45 (s, 2h), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-феноксіазетидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (20 мг, 0,03 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (7,31 мг, 0,17 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, концентрували у вакуумі, розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді бежевої твердої речовини (11,2 мг, 0,02 ммоль, 59 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{26}H_{24}N_7O_3S_2$: 546.1377, знайдено: 546.1381.

Приклад 70: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(3S)-3-(бензилокси)піролідин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[(3S)-3-(бензилокси)піролідин-1-іл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину завантажували продукт Синтезу 11b (200 мг, 0,31 ммоль, 1 екв.), гідрохлорид (S)-3-бензилоксипіролидину (135 мг, 0,63 ммоль, 2 екв.), карбонат цезію (308 мг, 0,94 ммоль, 3 екв.) і 1,4-діоксан (8 мл). Суміш барботували азотом (10 хв), після чого додавали рац- BINAP Pd G3 (15,6 мг, 0,02 ммоль, 0,05 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом 24 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, потім промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої піни (113 мг, 0,15 ммоль, 49 %).

РХ/МС ($C_{36}H_{45}N_7O_4SiS_2$) 732 $[M+H]^+$; RT 1.54 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.82 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m,

4H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 4.30 - 4.26 (m, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 2.44 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.14 (s, 2h), 1.29 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.97 - 0.88 (m, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(3S)-3-(бензилокси)піролідин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Хлороводневу кислоту (4M в 1,4-діоксані; 4 мл, 16 ммоль, 104 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (113 мг, 0,15 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл), і суміш перемішували за 40 °C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (83 мг, 0,14 ммоль, 89 %).

РХ/МС ($C_{30}H_{31}N_7O_3S_2$) 602 $[M+H]^+$; RT 1.32 (PXMC-V-B1)

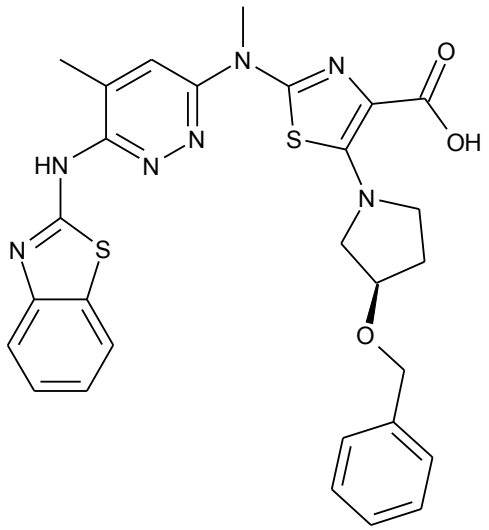
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.96 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.60 (br s+s, 2H), 7.42 - 7.23 (m, 5H), 7.21 (s, 2H), 4.61 - 4.48 (m, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 2h), 3.73 (DD, J=11.4, 4.6 Гц, 1h), 3.67 (s, 3h), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2h), 2.45 (s, 3h), 2.26 - 2.05 (m, 2h), 1.29 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(3S)-3-(бензилокси)піролідин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (83 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (8 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (28,9 мг, 0,69 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі, розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (65,6 мг, 0,11 ммоль, 83 %.

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{28}H_{28}N_7O_3S_2$: 574.1690, знайдено: 574.1687.

Приклад 71: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(3R)-3-(бензилокси)піролідин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[(3R)-3-(бензилокси)піролідин-1-іл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину завантажували продукт Синтезу 11b (200 мг, 0,31 ммоль, 1 екв.), гідрохлорид (R)-3-бензилоксипіролидину (135 мг, 0,63 ммоль, 2 екв.), карбонат цезію (308 мг, 0,94 ммоль, 3 екв.) і 1,4-діоксан (8 мл). Суміш барботували азотом (10 хв), після чого додавали рац- BINAP Pd G3 (31,2 мг, 0,03 ммоль, 0,1 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом 24 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини

(101 мг, 0,14 ммоль, 44 %).

РХ/МС ($C_{36}H_{45}N_7O_4SiS_2$) 732 $[M+H]^+$; RT 1.55 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.82 (d, 1H), 7.57 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.60 - 4.47 (m, 2h), 4.32 - 4.25 (m, 1h), 4.25 - 4.16 (m, 2h), 3.77 - 3.68 (m, 2h), 3.67 (s, 3h), 3.62 - 3.52 (m, 2h), 3.45 - 3.36 (m, 2h), 2.43 (s, 3h), 2.22 - 2.09 (m, 2h), 1.29 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.91 (dd, j=8.4, 7.5 Гц, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(3R)-3-(бензилокси)піролідин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Хлороводневу кислоту (4М в 1,4-діоксані; 4 мл, 16 ммоль, 117 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (101 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл), і суміш перемішували за 40 °C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (80 мг, 0,13 ммоль, 97 %).

РХ/МС ($C_{30}H_{31}N_7O_3S_2$) 602 $[M+H]^+$; RT 1.32 (PXMC-V-B1)

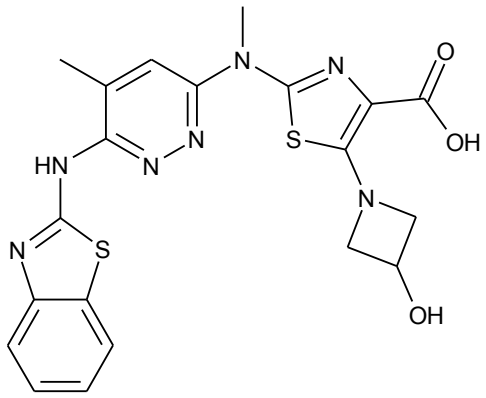
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.98 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (br s+s, 2H), 7.42 - 7.11 (m, 7H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 2H), 3.67 (s, 3h), 3.63 - 3.55 (m, 2h), 3.42 (TD, j=9.3, 8.7, 3.4 Гц, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.25 - 2.06 (m, 2h), 1.30 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(3R)-3-(бензилокси)піролідин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (80 мг, 0,13 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (28 мг, 0,67 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі, розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (50,1 мг, 0,09 ммоль, 65 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{28}H_{28}N_7O_3S_2$: 574.1690, знайдено: 574.1723.

Приклад 72: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-гідроксіазетидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-гідроксіазетидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту з Прикладу 68, Стадія B (94,2 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.), в дихлорметані (5 мл) охолоджували до –78 °C і повільно додавали трихлорид бору (1М в дихлорметані; 0,48 мл, 0,48 ммоль, 3 екв.). Суміш витримували за –78 °C протягом 1 год., і потім їй давали нагрітися до температури навколишнього середовища протягом 2 год. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію, потім екстрагували дихлорметаном (x2) з подальшим екстрагуванням 3:1 сумішшю дихлорметан / ізопропанол, і об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-6 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (13,4 мг, 0,03 ммоль, 17 %).

РХ/МС ($C_{22}H_{23}N_7O_3S_2$) 498 $[M+H]^+$; RT 1.00 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.87 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (BR s, 1H), 7.41 - 7.32

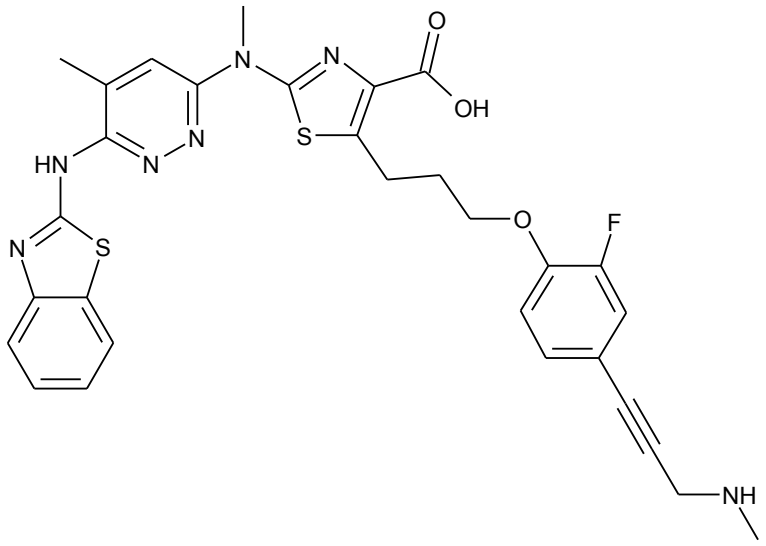
(m, 1H), 7.18 (t, J=7.6 Гц, 1h), 5.75 (d, 1H), 4.55 (h, J=6.0 Гц, 1h), 4.40 - 4.31 (m, 2h), 4.21 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.88 - 3.80 (m, 2h), 3.65 (s, 3h), 2.43 (s, 3h), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-гідроксіазетидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії C (13,4 мг, 0,03 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (5,65 мг, 0,13 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді бежевої твердої речовини (8,1 мг, 0,02 ммоль, 64 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{20}H_{20}N_7O_3S_2$: 470.1064, знайдено: 470.1072.

Приклад 73: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]феноксі}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]фенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (20 мл) додавали до перемішаного розчину продукту Синтезу 5j, Стадія A (1,5 г, 1,71 ммоль, 1 екв.), в дихлорметані (60 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, охолоджували до 0 °C, потім підлужнювали за допомогою додавання 2 н. водного розчину гідроксиду натрію, і органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (361 мг, 0,56 ммоль, 33 %).

PX/MC ($C_{32}H_{32}FN_7O_3S_2$) 646 $[M+H]^+$; RT 1.98 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.91 (d, 1H), 7.68 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.39 (ddd, J=8.2, 7.2, 1.3 Гц, 1H), 7.32-7.11 (m, 4H), 4.25 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.15 (t, j=6.2 Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.27 (t, j=7.7 Гц, 2h), 2.47 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.31 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 2h), 2.23 (s, 1h), 1.30 (t, j=7.1 Гц, 3h).

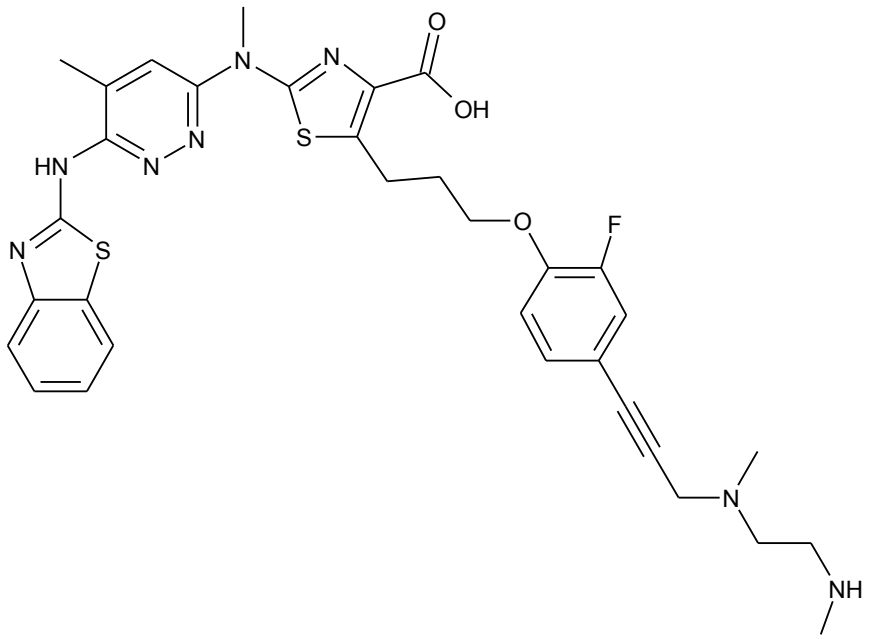
Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]феноксі}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (361 мг, 0,56 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (15 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (352 мг, 8,39 ммоль, 15 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з водою, фільтрували, промивали водою, потім діетиловим ефіром, і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (286 мг, 0,46 ммоль, 83 %) [у вигляді солі літію].

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{30}H_{29}FN_7O_3S_2$: 618.1752, знайдено: 618.1767.

Приклад 74: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{3-[2-

фтор-4-(3-{метил[2-(метиламіно)етил]аміно}проп-1-ін-1-іл)фенокси]пропіл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[3-(4-{3-[(2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}етил)(метил)аміно]проп-1-ін-1-іл}-2-фторфенокси)пропіл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5j (523 мг, 0,67 ммоль, 1 екв.) в ацетонітрилі (30 мл) додавали N-Boc-(метиламіно)ацетальдегід (234 мг, 1,35 ммоль, 2 екв.), триацетоксиборогідрид натрію (343 мг, 1,62 ммоль, 2,4 екв.) і крижану оцтову кислоту (50 мкл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 6 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, й органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (705 мг, 0,76 ммоль, > 100 %).

PX/MC ($C_{46}H_{61}N_8O_6FSiS_2$) 933 $[M+H]^+$; RT 1.39 (PXMC-V-B2)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.84 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.51-7.40 (m, 2h), 7.33-7.12 (m, 4h), 5.87 (s, 2H), 4.25 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.15 (t, J=6.1 Гц, 2h), 3.77 (s, 3H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.31-3.20 (m, 6h), 2.76 (s, 3H), 2.47 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.26 (s, 3h), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.98 - 0.87 (m, 2h), 0.00 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{3-[2-фтор-4-(3-{метил[2-(метиламіно)етил]аміно}проп-1-ін-1-іл)фенокси]пропіл}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (5 мл) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (705 мг, 0,76 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (20 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 12 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, охолоджували до 0 °C, підлужнювали за допомогою додавання 2 н. водного розчину гідроксиду натрію, і органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом від дихлорметану до 20 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (123 мг, 0,17 ммоль, 22 %).

PX/MC ($C_{35}H_{39}FN_8O_3S_2$) 703 $[M+H]^+$; RT 2.07 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.90 (d, 1H), 7.67 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.34-7.26 (dd, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 4.27 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.15 (t, j=6.1 Гц, 2h), 3.76 (s, 3h), 3.48 (s, 2h), 3.30 - 3.20 (m, 2h), 2.60 (dd, j=6.7, 5.2 Гц, 2h), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.46 (s, 3h), 2.30 (s, 3h), 2.23 (s, 3h), 2.19 - 2.08 (m, 2h), 1.30 (t, j=7.1 Гц, 3h).

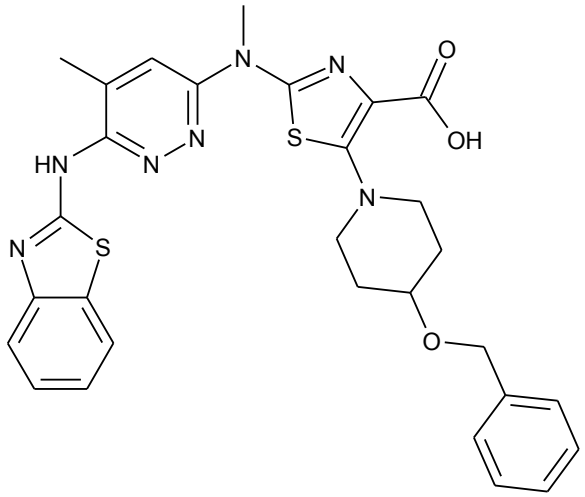
Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{3-[2-

фтор-4-(3-{метил[2-(метиламіно)етил]аміно}проп-1-ін-1-іл)феноксиІпропіл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (123 мг, 0,17 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (15 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (110 мг, 2,62 ммоль, 15 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5-95 % ацетонітрилу (pH 9; форміат амонію) у воді (pH 9; форміат амонію) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (75,8 мг, 0,11 ммоль, 64 %) [у вигляді солі літію].

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{36}FN_8O_3S_2$: 675.2330, знайдено: 675.2331.

Приклад 75: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[4-(бензилокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[4-(бензилокси)піперидин-1-іл]-2-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)(метил)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % в мінеральній олії; 27,2 мг, 0,68 ммоль, 1,2 екв.) додавали до охолодженого розчину продукту Синтезу 3za (213 мг, 0,57 ммоль, 1 екв.) і 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (92,5 мг, 0,57 ммоль, 1 екв.) в тетрагідрофурані (6 мл), і суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином хлориду амонію, потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (101 мг, 0,2 ммоль, 35 %).

PX/MC ($C_{24}H_{28}ClN_5O_3S$) 502 $[M+H]^+$; RT 1.29 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.77 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.25 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.66 - 3.56 (m, 1h), 3.45 - 3.33 (m, 2h), 3.02 (td, j=10.1, 8.7, 3.0 Гц, 2h), 2.41 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.07 - 1.93 (m, 2h), 1.79 - 1.63 (m, 2h), 1.30 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[4-(бензилокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії A (101 мг, 0,2 ммоль, 1 екв.), 2-амінобензотіазолу (36,2 мг, 0,24 ммоль, 1,2 екв.), N,N-діізопропілетиламіну (0,1 мл, 0,6 ммоль, 3 екв.) і ксантфосу (11,6 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл) барботували азотом (10 хв), потім додавали тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (9,19 мг, 0,01 ммоль, 0,05 екв.), і суміш нагрівали в закупореній колбі за 150 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (31,2 мг, 0,05 ммоль, 25 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{33}N_7O_3S_2$) 616 $[M+H]^+$; RT 1.36 (РХМС-V-B1)

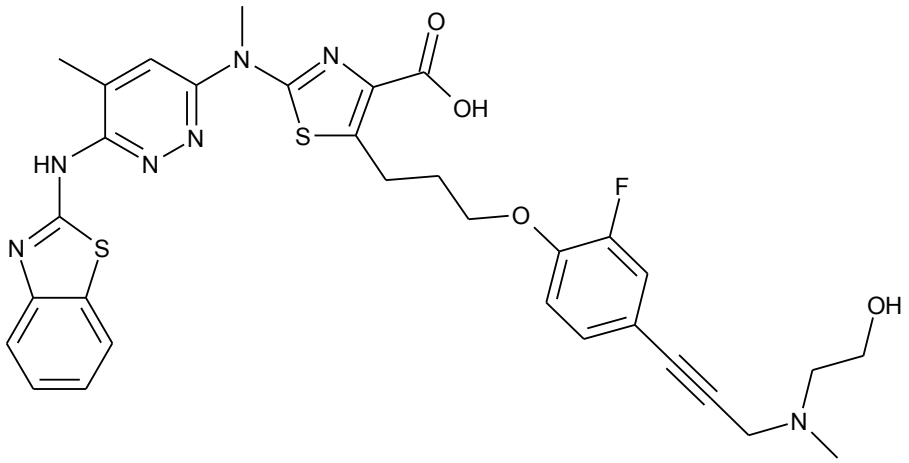
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (br s+s, 2H), 7.43-7.32 (m, 5H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.70 (s, 3h), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.32 (t, 3H).

Стадія С: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[4-(бензилокси)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії В (31,2 мг, 0,05 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (10,6 мг, 0,25 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °С протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (12,2 мг, 0,02 ммоль, 41 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{29}H_{30}N_7O_3S_2$: 588.1846, знайдено: 588.1854.

Приклад 76: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-(2-фтор-4-{3-[(2-гідроксіетил)(метил)аміно]проп-1-ін-1-іл}фенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 5-(3-{4-[3-({2-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]етил}(метил)аміно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5j (747 мг, 0,96 ммоль, 1 екв.) в ацетонітрилі (50 мл) додавали (трет- бутилдиметилсилокси)ацетальдегід (367 мкл, 1,93 ммоль, 2 екв.) з подальшим додаванням триацетоксиборогідриду натрію (612 мг, 2,89 ммоль, 3 екв.) і крижаної оцтової кислоти (50 мкл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, й органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді прозорої олії (907 мг, 0,96 ммоль, 100 %).

РХ/МС ($C_{46}H_{64}FN_7O_5Si_2S_2$) 934 $[M+H]^+$; RT 1.47 (РХМС-V-B2)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.84 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.50 - 7.40 (m 2h), 7.31-7.22 (m, 2h), 7.21 - 7.12 (m, 2h), 5.87 (s, 1H), 4.26 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.14 (t, J=6.1 Гц, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.75 - 3.62 (m, 4h), 3.50 (s, 2h), 2.46 (s, 3H), 2.24 (s, 3h), 2.19 - 2.06 (m, 2h), 1.29 (t, 3h), 1.24 (s, 6h), 0.96-0.89 (m, 2h), 0.04 (s, 9H), -0.11 (s, 9H).

Стадія В: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-(2-фтор-4-{3-[(2-гідроксіетил)(метил)аміно]проп-1-ін-1-іл}фенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (13 мл) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії А (9077 мг, 0,97 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (40 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 9 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, охолоджували до 0 °С, підлужнювали за допомогою додавання 2 н. водного розчину гідроксиду натрію, і органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий

картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-20 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (95 мг, 0,14 ммоль, 14 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{36}FN_7O_4S_2$) 690 $[M+H]^+$; RT 1.98 (РХМС-V-C)

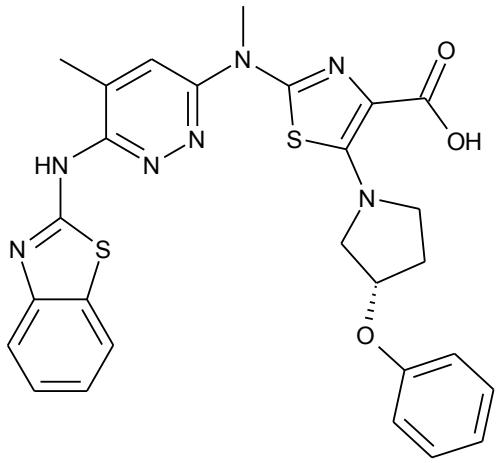
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.91 (d, J=7.9 Гц, 1Н), 7.67 (s, 1Н), 7.56 - 7.48 (m, 1h), 7.39 (dt, 1Н), 7.29 (dd, J=11.9, 1.9 Гц, 1Н), 7.26-7.11 (m, 3Н), 4.41 (t, J=5.5 Гц, 1h), 4.26 (Q, J=7.1 Гц, 2h), 4.14 (Т, J=6.1 Гц, 2Н), 3.76 (s, 3Н), 3.48 (s, 3Н), 3.47 - 3.43 (m, 2h), 3.31-3.25 (m, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.24 (s, 3h), 2.21-2.09 (m, 2h), 1.29 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія С: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-(2-фтор-4-{3-[(2-гідроксіетил)(метил)аміно]проп-1-ін-1-іл}феноксі)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії В (95 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (15 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (57,8 мг, 1,38 ммоль, 10 екв.), і суміш нагрівали за 100 °С протягом 6 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, С18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5-95 % ацетонітрилу (pH 9; ацетат амонію) у воді (pH 9; ацетат амонію) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (61,8 мг, 0,09 ммоль, 67 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{32}H_{33}FN_7O_4S_2$: 662.2014, знайдено: 662.2035.

Приклад 77: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(3S)-3-феноксипіролідин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-[(3S)-3-феноксипіролідин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі посудину завантажували продукт Синтезу 11b (200 мг, 0,31 ммоль, 1 екв.), гідрохлорид (3S)-3-феноксипіролідину (0,09 мл, 0,63 ммоль, 2 екв.), карбонат цезію (308 мг, 0,94 ммоль, 3 екв.) і 1,4-діоксан (8 мл). Суміш барботували азотом (10 хв), потім додавали рац- BINAP Pd G3 (31,2 мг, 0,03 ммоль, 0,1 екв.), і суміш нагрівали за 100 °С протягом 6 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, потім промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої піни (184 мг, 0,26 ммоль, 81 %).

РХ/МС ($C_{35}H_{43}N_7O_4SiS_2$) 718 $[M+H]^+$; RT 1.54 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.82 (d, 1Н), 7.58 (d, 1Н), 7.48-7.37 (m, 2Н), 7.35-7.20 (m, 4Н), 7.01-6.91 (m, 3Н), 5.86 (s, 2Н), 5.18 - 5.13 (m, 1Н), 4.21 (qd, J=7.1, 2.3 Гц, 2Н), 3.96 (DD, j=11.8, 4.5 Гц, 1h), 3.77-3.60 (m, 2h), 3.68 (s, 3h), 3.67 - 3.61 (m, 1h), 3.49 (TD, j=8.7, 2.9 Гц, 1h), 3.37 - 3.32 (m, 1Н), 2.45 (D, J=1.0 Гц, 3h), 2.37 - 2.26 (m, 1h), 2.25 - 2.15 (m 1h), 1.27 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.92 (DD, J=8.4, 7.6 Гц, 2h), 0.00 (s, 9Н).

Стадія В: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(3S)-3-феноксипіролідин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Хлороводневу кислоту (4М в 1,4-діоксані; 3 мл, 12 ммоль, 47 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії А (184 мг, 0,26 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (7 мл), і

суміш перемішували за 50 °С протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5 - 95 % ацетонітрилу (pH4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (55,8 мг, 0,09 ммоль, 37 %).

РХ/МС ($C_{29}H_{29}N_7O_3S_2$) 588 $[M+H]^+$; RT 1.32 (PXMC-V-B1)

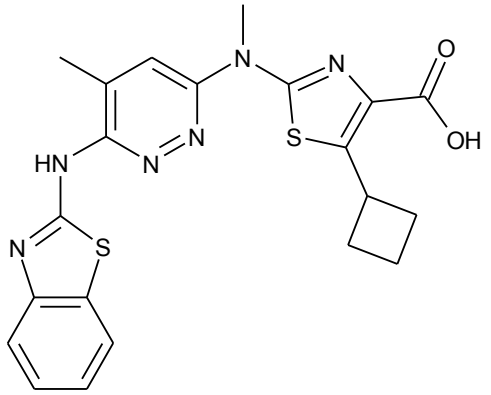
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.89 (br s, 1H), 7.59 (br s+s, 2H), 7.38 (t, J=7.5 Гц, 1h), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (t, J=7.6 Гц, 1h), 7.01 - 6.91 (m, 3H), 5.18 - 5.13 (m, 1h), 4.21 (QD, J=7.1, 2.3 Гц, 2H), 3.96 (dd, j=11.8, 4.5 Гц, 1H), 3.66 (s, 3h), 3.66 - 3.59 (m, 1h), 3.48 (td, j=9.2, 8.8, 2.8 Гц, 1h), 3.38 - 3.28 (m, 1h), 2.44 (s, 3h), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 2h), 1.26 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія С: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(3S)-3-феноксипіролідин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії В (55,8 мг, 0,09 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (19,9 мг, 0,47 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °С протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, концентрували у вакуумі та залишок розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (38,5 мг, 0,07 ммоль, 72 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{27}H_{26}N_7O_3S_2$: 560.1533, знайдено: 560.1541.

Приклад 78: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-циклобутил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 5-циклобутил-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсилІл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі колбу завантажували продукт Синтезу 11b (500 мг, 0,79 ммоль, 1 екв.) і йодид міді (I) (300 мг, 1,57 ммоль, 2 екв.), і колбу вакуумували та продували азотом (x3), і потім додавали диметилацетамід (15 мл). У вигляді однієї порції додавали бромід циклобутилцинку (0,5 М в тетрагідрофурані; 9,44 мл, 4,72 ммоль, 6 екв.), і реакційну суміш перемішували протягом ночі за температури навколишнього середовища. Суміш розбавляли дихлорметаном і потім гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію, викликаючи випадання осаду. Суміш енергійно перемішували протягом 5 хв, потім фільтрували через змочену дихлорметаном набивку з целіту та елюювали за допомогою дихлорметану та насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Шари розділяли та водну фазу екстрагували дихлорметаном (x2). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 30 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді блідо-жовтого скла/піни (313 мг, 0,51 ммоль, 65 %).

РХ/МС ($C_{29}H_{38}N_6O_3SiS_2$) 611 $[M+H]^+$; RT 1.38 (PXMC-V-B2)

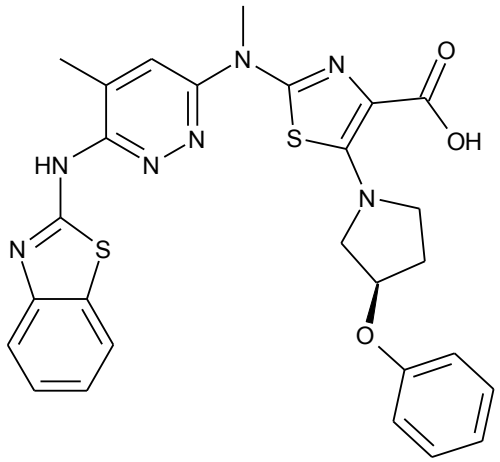
$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.60 (dt, J=7.5, 0.9 Гц, 1h), 7.45 - 7.32 (m, 3h), 7.21 (ddd, J=7.6, 5.9, 2.5 Гц, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.51 - 4.28 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 - 3.67 (m, 2h), 2.62 - 2.47 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.38 - 2.16 (m, 2H), 2.15 - 1.83 (m, 2H), 1.42 (t, j=7.1 Гц, 3H), 1.05 - 0.93 (m, 2H), -0.07 (s, 9H).

Стадія В: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-циклобутил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Трифтороцтову кислоту (5,04 мл, 65,8 ммоль, 130 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії А (309 мг, 0,51 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (10 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Під час перемішування додавали 1,4-діоксан (10 мл) з отриманням в'язкої не зовсім білої суспензії, до якої додавали 1 н. водний розчин гідроксиду натрію (5 мл), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20 хв. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім фільтрували через набивання целіту, з елююванням за допомогою води і потім діоксану, і концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між хлороформом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, й органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Тверду речовину розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтого порошку (98,5 мг, 0,22 ммоль, 43 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{21}H_{21}N_6O_2S_2$: 453.1162, знайдено: 453.1172.

Приклад 79: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(3R)-3-феноксипіролідин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-[(3R)-3-феноксипіролідин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі колбу завантажували продукт Синтезу 11b (300 мг, 0,44 ммоль, 1 екв.), (R)-3-феноксипіролідин (0,13 мл, 0,88 ммоль, 2 екв.), карбонат цезію (430 мг, 1,32 ммоль, 3 екв.) і 1,4-діоксан (12 мл). Суміш барботували азотом (10 хв), додавали рац-BINAP Pd G3 (43.6 мг, 0.04 ммоль, 0.1 екв.) і нагрівали при 100 °C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, потім промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої піни (253 мг, 0,35 ммоль, 80 %).

PX/MC ($C_{35}H_{43}N_7O_4SiS_2$) 718 $[M+H]^+$; RT 1.54 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.57 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.19 (m, 3H), 7.01 - 6.80 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 5.22 - 5.10 (m, 1H), 4.21 (QD, J=7.1, 2.4 Гц, 2h), 3.96 (DD, j=11.8, 4.5 Гц, 1H), 3.76 - 3.59 (m, 3h), 3.49 (td, j=8.6, 2.8 Гц, 1H), 3.33 (s, 4H), 3.36 - 3.28 (m, 1h), 2.44 (D, J=1.0 Гц, 3h), 2.39 - 2.28 (m, 1h), 2.26 - 2.16 (m, 1h), 1.27 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.96 - 0.83 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія В: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(3R)-3-феноксипіролідин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Хлороводневу кислоту (4М в 1,4-діоксані; 4 мл, 16 ммоль, 45 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії А (253 мг, 0,35 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (8 мл), і суміш перемішували за 50 °C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої піни (189 мг, 0,32 ммоль, 91 %).

РХ/МС ($C_{29}H_{29}N_7O_3S_2$) 588 $[M+H]^+$; RT 1.32 (РХМС-V-B1)

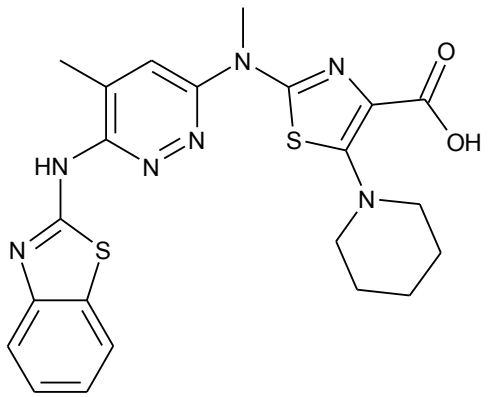
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 10.98 (br s, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.60 (br s+s, 2H), 7.39 (t, J=7.7 Гц, 1h), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (s, 1h), 7.02 - 6.87 (m, 3h), 5.20 - 5.13 (m, 1h), 4.21 (QD, j=7.1, 2.2 Гц, 2h), 3.97 (dd, j=11.8, 4.5 Гц, 1h), 3.67 (s, 3h), 3.74 - 3.60 (m, 1h), 3.55 - 3.43 (m, 1h), 3.38 - 3.30 (m, 1h), 2.45 (s, 3H), 2.41 - 2.27 (m, 1h), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 1.27 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Стадія С: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(3R)-3-феноксипіролідин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії В (189 мг, 0,32 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (67,4 мг, 1,61 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім концентрували у вакуумі, розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді бежевої твердої речовини (118 мг, 0,21 ммоль, 65 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{27}H_{26}N_7O_3S_2$: 560.1533, знайдено: 560.1535.

Приклад 80: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 5-(піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин етил 5-бромтіазол-4-карбоксилату (500 мг, 2,12 ммоль, 1 екв.), піперидину (0,25 мл, 2,54 ммоль, 1,2 екв.) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (0,64 мл, 4,24 ммоль, 2 екв.) в ацетонітрилі (15 мл) нагрівали за 80 °С протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім концентрували у вакуумі та очищали за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані з отриманням цільового продукту у вигляді коричневої олії (376 мг, 1,57 ммоль, 74 %).

РХ/МС ($C_{11}H_{16}N_2O_2S$) 241 $[M+H]^+$; RT 1.12 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.45 (s, 1H), 4.24 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 4h), 1.67 (P, J=5.6 Гц, 4h), 1.58-1.49 (m, 2h), 1.28 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія В: етил 2-бром-5-(піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

N-бромсукцинімід (453 мг, 2,55 ммоль, 1,2 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії А (510 мг, 2,12 ммоль, 1 екв.) в ацетонітрилі (20 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 7 год. Реакційну суміш розподіляли між 10 % водним розчином тіосульфату натрію та етилацетатом, і органічну фазу промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 40 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді безкольорової олії (482 мг, 1,51 ммоль, 71 %).

РХ/МС ($C_{11}H_{15}BrN_2O_2S$) 273 $[M - OEt]^+$; RT 1.14 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 4.23 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.18 - 3.10 (m, 4h), 1.70 - 1.60 (m, 4h), 1.59 - 1.49 (m, 2h), 1.28 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія С: етил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-(піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Продукт зі Стадії В (482 мг, 1,51 ммоль, 1 екв.) і трет-бутил метилкарбамат (0,26 мл, 1,81 ммоль, 1,2 екв. в атмосфері азоту додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (69,1 мг, 0,08 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (87,4 мг, 0,15 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл).

Додавали карбонат цезію (738 мг, 2,26 ммоль, 1,5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °С протягом 7,5 год. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 50 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (434 мг, 1,17 ммоль, 78 %).

РХ/МС ($C_{17}H_{27}N_3O_4S$) 370 $[M+H]^+$; RT 1.304 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 4.21 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.37 (s, 3h), 3.11 - 3.03 (m, 4h), 1.64 (P, J=5.6 Гц, 4h), 1.55 - 1.51 (m, 2h), 1.51 (s, 9H), 1.26 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія D: етил 2-(метиламіно)-5-(піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (1,32 мл, 17,6 ммоль, 15 екв.) за 0 °С додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії С (434 мг, 1,17 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (15 мл), і суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між насиченим водним розчином бікарбонату натрію та дихлорметаном, і органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину розтирали з діетиловим ефіром, збирали за допомогою фільтрування та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (197 мг, 0,73 ммоль, 62 %).

РХ/МС ($C_{12}H_{19}N_3O_2S$) 270 $[M+H]^+$; RT 0.91 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.26 (q, J=4.8 Гц, 1H), 4.17 (q, J=7.1 Гц, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 4H), 2.75 (d, J=4.8 Гц, 3H), 1.61 (P, J=5.6 Гц, 4H), 1.52 - 1.42 (m, 2h), 1.25 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія Е: етил 2-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)(метил)аміно]-5-(піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % в мінеральній олії; 35,2 мг, 0,88 ммоль, 1,2 екв.) додавали до охолодженого розчину продукту зі Стадії D (197 мг, 0,73 ммоль, 1 екв.) і 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (119 мг, 0,73 ммоль, 1 екв.) в тетрагідрофурані (8 мл), і суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 3.5 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином хлориду амонію з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (131 мг, 0,33 ммоль, 45 %).

РХ/МС ($C_{17}H_{22}ClN_5O_2S$) 396 $[M+H]^+$; RT 1.20 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.76 (d, J=1.0 Гц, 1H), 4.25 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.16 - 3.08 (m, 4H), 2.41 (d, J=1.0 Гц, 3H), 1.66 (q, J=5.8 Гц, 4H), 1.60 - 1.46 (m, 2h), 1.30 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія F: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії Е (131 мг, 0,33 ммоль, 1 екв.), 2-амінобензотіазолу (74,7 мг, 0,5 ммоль, 1,5 екв.), N,N-діізопропілетиламіну (0,16 мл, 0,99 ммоль, 3 екв.) і ксантфосу (19,2 мг, 0,03 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (7 мл) барботували азотом (10 хв), потім додавали тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (15,2 мг, 0,02 ммоль, 0,05 екв.), і суміш нагрівали в закупореній колбі за 150 °С протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої піни (64,8 мг, 0,13 ммоль, 38 %).

РХ/МС ($C_{24}H_{27}N_7O_2S_2$) 510 $[M+H]^+$; RT 1.32 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.91 (br s, 1H), 7.63 (br s+s, 2H), 7.39 (t, J=7.6 Гц, 1h), 7.22 (t, J=7.5 Гц, 1H), 4.26 (q, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.18 - 3.08 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 4h), 1.59 - 1.47 (m, 2h), 1.31 (t, j=7.1, 2.7 Гц, 3h).

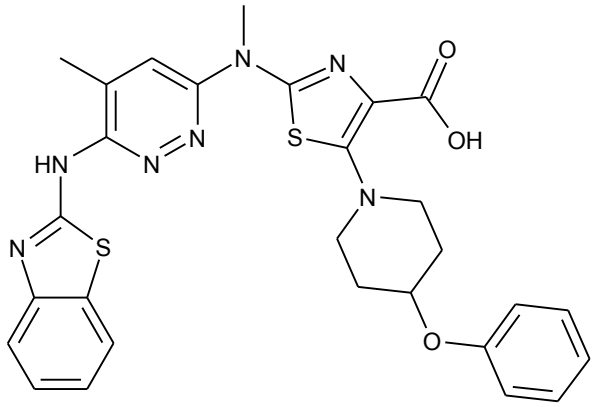
Стадія G: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(піперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії F (64,8 мг, 0,13 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (26,7 мг, 0,64 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури

навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (23 мг, 0,05 ммоль, 38 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{22}H_{24}N_7O_2S_2$: 482.1427, знайдено: 482.1435.

Приклад 81: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(4-феноксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 5-(4-феноксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин етил 5-бромтіазол-4-карбоксилату (500 мг, 2,12 ммоль, 1 екв.), 4-феноксипіперидину (451 мг, 2,54 ммоль, 1,2 екв.) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (0,64 мл, 4,24 ммоль, 2 екв.) в ацетонітрилі (15 мл) нагрівали за 80 °С протягом ночі, потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у коричневої олії (424 мг, 1,27 ммоль, 60 %).

РХ/МС ($C_{17}H_{20}N_2O_3S$) 333 $[M+H]^+$; RT 1.28 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.49 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 2h), 6.94 (tt, J=7.3, 1.0 Гц, 1H), 4.61 (tt, J=7.6, 3.6 Гц, 1H), 4.25 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (M, 2H), 1.29 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Стадія В: етил 2-бром-5-(4-феноксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

N-бромсукцинімід (272 мг, 1,53 ммоль, 1,2 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії А (424 мг, 1,27 ммоль, 1 екв.) в ацетонітрилі (20 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 5,5 год. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання 10 % водного розчину тіосульфату натрію, потім екстрагували етилацетатом, промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 40 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (404 мг, 0,98 ммоль, 77 %).

РХ/МС ($C_{17}H_{19}BrN_2O_3S$) 413 $[M+H]^+$; RT 1.26 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.35-7.25 (m, 2H), 7.04-6.89 (m, 3H), 4.62 (dt, J=7.6, 3.9 Гц, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 2h), 1.87 - 1.74 (m, 2h), 1.28 (t, 3h).

Стадія С: етил 2-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}-5-(4-феноксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Продукт зі Стадії В (404 мг, 0,98 ммоль, 1 екв.) і трет-бутил метилкарбамат (0,17 мл, 1,18ммоль, 1,2 екв. в атмосфері азоту додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (45 мг, 0,05 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (56,8 мг, 0,1 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл). Додавали карбонат цезію (480 мг, 1,47 ммоль, 1,5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °С протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з

градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (285 мг, 0,62 ммоль, 63 %).

РХ/МС ($C_{23}H_{31}N_3O_5S$) 462 $[M+H]^+$; RT 1.37 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.93 (tt, J=7.2, 1.1 Гц, 1H), 4.58 (dt, J=7.9, 4.1 Гц, 1h), 4.23 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.38 (s, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 2h), 3.09 (DDD, j=11.8, 8.5, 3.2 Гц, 2h), 2.15 - 1.99 (m, 2h), 1.79 (DTD, J=12.3, 8.2, 3.6 Гц, 2h), 1.52 (s, 9H), 1.27 (T, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія D: етил 2-(метиламіно)-5-(4-феноксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (0,46 мл, 6,17 ммоль, 10 екв.) за 0 °С додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії С (285 мг, 0,62 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (8 мл), і суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію, екстрагували дихлорметаном, а органічний екстракт промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину розтирали з сумішшю діетиловий ефір / гептан, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (161 мг, 0,45 ммоль, 72 %).

РХ/МС ($C_{18}H_{23}N_3O_3S$) 362 $[M+H]^+$; RT 1.08 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.93 (tt, J=7.3, 1.1 Гц, 1H), 4.53 (dt, J=7.9, 4.1 Гц, 1h), 4.19 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.22 - 3.12 (m, 2h), 2.90 (DDD, j=11.6, 8.6, 3.2 Гц, 2h), 2.76 (d, j=4.7 Гц, 3h), 2.10 - 1.95 (m, 2h), 1.77 (DTD, j=12.3, 8.2, 3.6 Гц, 2h), 1.26 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія E: етил 2-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)(метил)аміно]-5-(4-феноксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Гідрид натрію (60 % в мінеральній олії; 21,4 мг, 0,53 ммоль, 1,2 екв.) додавали до охолодженого розчину продукту зі Стадії D (161 мг, 0,45 ммоль, 1 екв.) і 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (72,6 мг, 0,45 ммоль, 1 екв.) в тетрагідрофурані (5 мл), і суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, потім промивали насиченим водним розчином хлориду амонію з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої піни (63,3 мг, 0,13 ммоль, 29 %).

РХ/МС ($C_{23}H_{26}ClN_5O_3S$) 488 $[M+H]^+$; RT 1.289 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.77 (d, J=1.0 Гц, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.04 - 6.98 (m, 2h), 6.93 (tt, J=7.4, 1.1 Гц, 1H), 4.59 (dt, J=8.1, 4.1 Гц, 1H), 4.25 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.70 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 2h), 3.13 (DDD, j=11.5, 8.5, 3.2 Гц, 2h), 2.41 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.14 - 2.01 (m, 2h), 1.81 (DTD, J=12.2, 8.3, 3.5 Гц, 2h), 1.30 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія F: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(4-феноксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Розчин продукту зі Стадії E (63,3 мг, 0,13 ммоль, 1 екв.), 2-амінобензотіазолу (29,2 мг, 0,19 ммоль, 1,5 екв.), N,N-діізопропілетиламіну (0,06 мл, 0,39 ммоль, 3 екв.) і ксантфосу (7,51 мг, 0,01 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл) барботували азотом (10 хв), потім додавали тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (5,94 мг, 0,01 ммоль, 0,05 екв.), і суміш нагрівали в закупореній колбі за 150 °С протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої піни (23 мг, 0,04 ммоль, 30 %).

РХ/МС ($C_{30}H_{31}N_7O_3S_2$) 602 $[M+H]^+$; RT 1.37 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.92 (br s, 1H), 7.64 (br s+s, 2H), 7.36 (dd, J=31.4, 7.1 Гц, 1H), 7.29 (dd, J=8.6, 7.3 Гц, 2h), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 2h), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 4.61 (DT, 1h), 4.27 (Q, 2h), 3.71 (s, 3H), 3.49 - 3.36 (m, 2h), 3.22 - 3.09 (m, 3H), 2.46 (s, 3h), 2.18 - 2.02 (m, 2h), 1.91 - 1.73 (m, 2h), 1.32 (t, 3h).

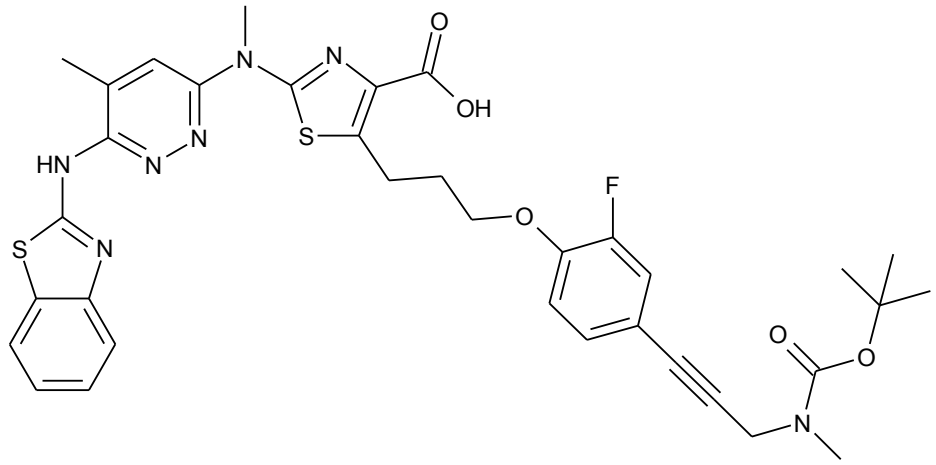
Стадія G: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(4-феноксипіперидин-1-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії F (23 мг, 0,04 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (8,02 мг, 0,19 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним

холодильником протягом ночі, потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (3,7 мг, 0,01 ммоль, 17 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{28}H_{28}N_7O_3S_2$: 574.1690, знайдено: 574.1697.

Приклад 82: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл} (метил)аміно)-5-{3-[4-(3-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}проп-1-ін-1-іл)-2-фторфенокси]пропіл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-йодпропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5g (176 мг, 0,24 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (5 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали 2 н. водним розчином гідроксиду натрію, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з ацетонітрилом, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (93 мг, 0,16 ммоль, 64 %).

РХ/МС ($C_{22}H_{23}IN_6O_2S_2$) 595 $[M+H]^+$; RT 2.63 (РХМС-V-C)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.40 (t, J=7.8 Гц, 1h), 7.22 (t, J=7.5 Гц, 1h), 4.31 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.35 (t, J=6.8 Гц, 2h), 3.24-3.16 (m, 2h), 2.47 (s, 3h), 2.20 - 2.11 (m, 2h), 1.34 (T, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{3-[4-(3-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}проп-1-ін-1-іл)-2-фторфенокси]пропіл}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (93 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) у диметилформаміді (5 мл) додавали продукт Синтезу 6a (56,8 мг, 0,2 ммоль, 1,3 екв.) і карбонат цезію (153 мг, 0,47 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 80 °C протягом ночі, потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між етилацетатом і соляним розчином, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (45 мг, 0,06 ммоль, 39 %).

РХ/МС ($C_{37}H_{40}FN_7O_5S_2$) 747 $[M+H]^+$; RT 2.77 (РХМС-V-C)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.91 (d, J=19.8 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (BR s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.26-7.12 (m, 3H), 4.26 (q, 2h), 4.21 (s, 2h), 4.15 (t, J=6.1 Гц, 2h), 3.77 (s, 2h), 3.31 - 3.22 (m, 2h), 2.85 (s, 3h), 2.47 (s, 3h), 2.20 - 2.09 (m, 2h), 1.41 (s, 9H), 1.30 (t, 3h).

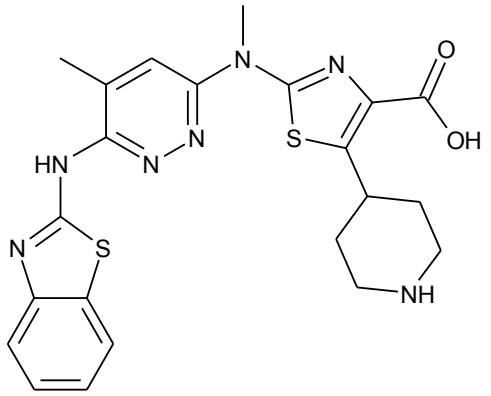
Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл} (метил)аміно)-5-{3-[4-(3-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}проп-1-ін-1-іл)-2-фторфенокси]пропіл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (45 мг, 0,06 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (25,3 мг, 0,6 ммоль, 10 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури

навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (5,1 мг, 0,01 ммоль, 12 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{35}H_{37}FN_7O_5S_2$: 718.2276, знайдено: 718.2284.

Приклад 83: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(піперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(піперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (1 мл, 13,4 ммоль, 166 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту Синтезу 5k, Стадія B (60 мг, 0,08 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (4 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш завантажували на картридж SCX-2 (5 г, попередньо кондиційований дихлорметаном, потім метанолом) і потім промивали дихлорметаном з подальшим промиванням метанолом. Елюювання 3,5 н. метанольним аміаком і концентрування у вакуумі призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (40,9 мг, 0,08 ммоль, 99 %).

РХ/МС ($C_{24}H_{27}N_7O_2S_2$) 510 $[M+H]^+$; RT 0.857 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.91 (d, J=7.9, 1.2 Гц, 1H), 7.68 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Гц, 1h), 7.39 (ddd, J=8.2, 7.3, 1.3 Гц, 1H), 7.21 (td, J=7.6, 1.2 Гц, 1h), 4.29 (Q, J=7.1 Гц, 2H), 3.90 - 3.67 (m, 4H), 3.18 - 3.09 (m, 2h), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2h), 1.63 (QD, j=12.4, 3.9 Гц, 2h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(піперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

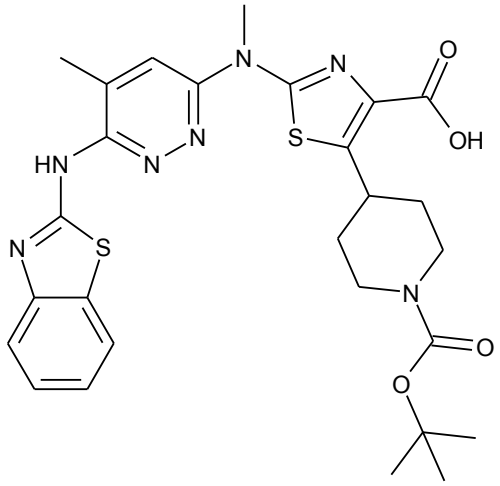
До розчину продукту зі Стадії A (40,9 мг, 0,08 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (16,8 мг, 0,4 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання твердої речовини, яку розтирали з хлороформ, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (27,4 мг, 0,06 ммоль, 71 %).

РХ/МС ($C_{22}H_{23}N_7O_2S_2$) 482 $[M+H]^+$; RT 0.772 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.83 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.9 Гц, 1h), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 4.21 (tt, J=12.0, 3.8 Гц, 1H), 3.65 (s, 3h), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 2h), 2.43 (d, j=1.1 Гц, 3h), 1.83 (DD, j=12.9, 9.4 Гц, 2H), 1.47 (QD, j=12.1, 3.9 Гц, 2H)

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{22}H_{23}N_7O_2S_2$: 482.1427, знайдено: 482.1430.

Приклад 84: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{1-[(трет-бутокси)карбоніл]піперидин-4-іл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: трет-бутил 4-[2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-4-(етоксикарбоніл)-1,3-тіазол-5-іл]піперидин-1-карбоксилат

Фторид тетрабутиламонію (1M в тетрагідрофурані, 0,48 мл, 0,48 ммоль, 6 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту Синтезу 5k, Стадія B (60 мг, 0,08 ммоль, 1 екв.) в тетрагідрофурані (3 мл), і суміш нагрівали за 55 °C протягом ночі. Суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, і органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (37,7 мг, 0,06 ммоль, 76 %).

PX/MC ($C_{29}H_{35}N_7O_4S_2$) 610 $[M+H]^+$; RT 1.356 (PXMC-V-B1)

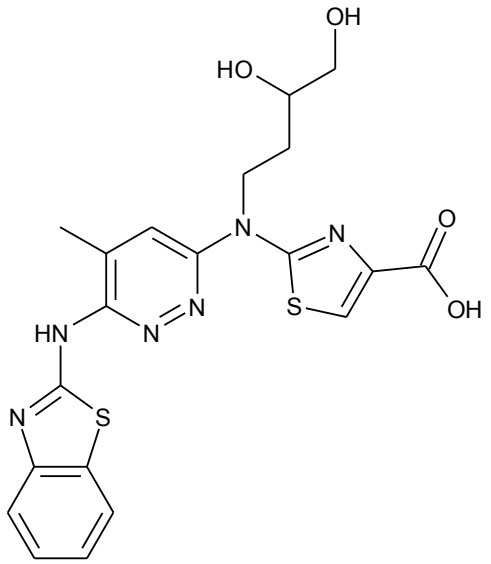
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.00 (br s, 1H), 7.68 (br s+s, 2H), 7.52-7.351 (m, 1H), 7.31-7.14 (m, 1H), 4.31 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.22 (d, J=12.8 Гц, 2h), 3.86-3.70 (m, 4h), 2.97-2.71 (m, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.05 - 1.94 (m, 2h), 1.59 - 1.46 (m, 2h), 1.44 (s, 9H), 1.35 (t, 3h).

Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{1-[(трет-бутокси)карбоніл]піперидин-4-іл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії A (47 мг, 0,08 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (16,2 мг, 0,39 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу (pH 4; мурашина кислота) у воді (pH 4; мурашина кислота) призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (23 мг, 0,04 ммоль, 51 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{27}H_{31}N_7O_4S_2$: 582.1952, знайдено: 582.1956.

Приклад 85: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3,4-дигідроксибутил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбоксилату та 2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етанолу як вихідних речовин, отримували 3,07 г (99 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 8.08 (s, 1H), 4.17/4.07 (m+m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.03/3.54 (dd+dd, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.88/1.84 (m+m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); мсвр-Epi (m/z): $[m+h]^+$, розраховано для $C_{17}H_{26}N_2O_6S$: 387.1589, знайдено: 387.1585.

Стадія B: метил 2-[2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого карбамату, отримували 1,21 г (60 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.82 (t, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.02/3.49 (dd+dd, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.33/3.24 (m+m, 2H), 1.78/1.75 (m+m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); мсвр-Epi (m/z): $[m+h]^+$, розраховано для $C_{12}H_{18}N_2O_4S$: 287.1065, знайдено: 287.1055.

Стадія C: метил 2-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)-[2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції нуклеофільного заміщення, починаючи з продукту зі Стадії B як вихідної речовини, отримували 178 мг (35 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 4.57/4.37 (m+m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.03/3.62 (dd+dd, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.43 (d, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.35/1.23 (s+s, 6H); мсвр-Epi (m/z): $[m+h]^+$, розраховано для $C_{17}H_{22}ClN_4O_4S$: 413.1045, знайдено: 413.1048.

Стадія D: метил 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії C як вихідної речовини і здійснюючи реакцію в толуолі за 150 °C протягом 4 год., отримували 184 мг (81 %) цільового продукту.

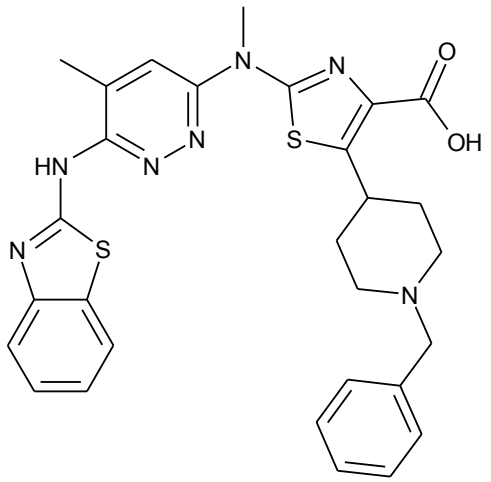
MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{24}H_{27}N_6O_4S_2$: 527.1530, знайдено: 527.1512.

Стадія E: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3,4-дигідроксибутил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії D в 1,4-діоксані додавали 2 М розчин NaOH, і суміш перемішували за 80 °C протягом 1 год. Після підкислення суміші 1 н. розчином HCl, реакційну суміш перемішували за 80 °C протягом 0,5 год., потім осад фільтрували та очищали за допомогою колонкової флешхроматографії з отриманням цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{20}H_{21}N_6O_4S_2$: 473.1066, знайдено: 473.1055.

Приклад 86: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-бензилпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-(1-бензилпіперидин-4-іл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту Синтезу 5k (65 мг, 0,1 ммоль, 1 екв.) в ацетонітрилі (5 мл) додавали бензальдегід (0,02 мл, 0,2 ммоль, 2 екв.), триацетоксиборогідрид натрію (64,6 мг, 0,3 ммоль, 3 екв.) і крижану оцтову кислоту (5 мкл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді безкольорової смоли (44,7 мг, 0,06 ммоль, 60 %).

РХ/МС ($C_{37}H_{47}N_7O_3SiS_2$) 730 $[M+H]^+$; RT 1.32 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.89 (d, 1H), 7.66 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 4h), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.76 (s, 3h), 3.76 - 3.69 (m, 2h), 3.63 (tt, j=12.3, 3.8 Гц, 1h), 3.51 (s, 2h), 2.94 (d, j=11.1 Гц, 2H), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.15 - 1.89 (m, 4h), 1.67 (QD, J=12.2, 3.6 Гц, 2h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.92 (dd, J=8.6, 7.4 Гц, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-бензилпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Хлороводневу кислоту (4M в 1,4-діоксані; 3 мл, 12 ммоль, 196 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (44,7 мг, 0,06 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл), і суміш перемішували за 60 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, і органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (22 мг, 0,04 ммоль, 60 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{33}N_7O_2S_2$) 600 $[M+H]^+$; RT 0.99 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.05 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.68 (br s+s, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 5H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.76 (s, 3H), 3.63 (tt, j=12.0, 3.8 Гц, 1h), 3.52 (s, 2h), 2.98 - 2.91 (m, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.05 (t, 2h), 2.01 - 1.94 (m, 2h), 1.67 (QD, j=12.2, 3.6 Гц, 2h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h).

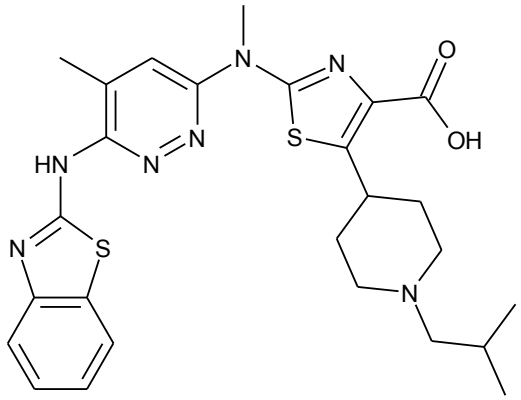
Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-бензилпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (22 мг, 0,04 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (7,7 мг, 0,18 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину розтирали з водою, потім з діетиловим ефіром, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (9,6 мг, 0,02 ммоль, 46 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{29}H_{30}N_7O_2S_2$: 572.1897, знайдено: 572.1903.

Приклад 87: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(2-

метилпропіл)піперидин-4-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-[1-(2-метилпропіл)піперидин-4-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту Синтезу 5k (134 мг, 0,21 ммоль, 1 екв.) у 2: 1 суміші ацетонітрил / дихлорметан (6 мл) додавали ізобутиральдегід (0,04 мл, 0,42 ммоль, 2 екв.), триацетоксиборогідрид натрію (133 мг, 0,63 ммоль, 3 екв.) і крижану оцтову кислоту (10 мкл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (114 мг, 0,16 ммоль, 79 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{49}N_7O_3SiS_2$) 696 $[M+H]^+$; RT 1.30 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.66 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2h), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.76 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 2h), 3.66 - 3.53 (m, 1h), 2.99 - 2.90 (m, 2h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.07 (d, j=7.4 Гц, 2h), 2.00 - 1.88 (m, 4h), 1.79 (Hept, J=6.7 Гц, 1h), 1.73 - 1.59 (m, 2h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.97 - 0.85 (m, 8h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(2-метилпропіл)піперидин-4-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (1,2 мл, 16,1 ммоль, 98 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (114 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (4 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, і органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (6,8 мг, 0,14 ммоль, 83 %).

РХ/МС ($C_{28}H_{35}N_7O_2S_2$) 566 $[M+H]^+$; RT 0.96 (PXMC-V-B1)

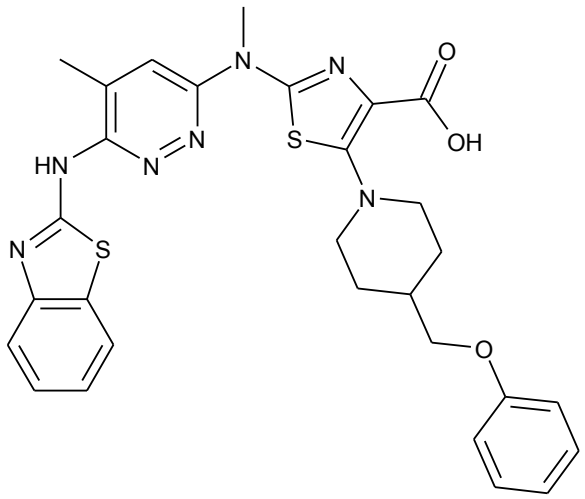
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.96 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.39 (t, J=7.6 Гц, 1h), 7.21 (t, J=7.4 Гц, 1h), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.76 (s, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 1h), 2.96 (d, j=11.5 Гц, 2H), 2.47 (s, 3h), 2.08 (d, j=7.4 Гц, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 4h), 1.80 (hept, J=6.7 Гц, 1h), 1.66 (TD, J=14.3, 13.7, 10.3 Гц, 2h), 1.33 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.90 (d, j=6.5 Гц, 6h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(2-метилпропіл)піперидин-4-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (76,8 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (28,5 мг, 0,68 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (50 мг, 0,09 ммоль, 69 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{26}H_{32}N_7O_2S_2$: 538.2053, знайдено: 538.2060.

Приклад 88: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[4-(феноксиметил)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-[4-(феноксиметил)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту Синтезу 11b (200 мг, 0,31 ммоль, 1 екв.), гідрохлориду 4-(феноксиметил)піперидину (143 мг, 0,63 ммоль, 2 екв.) і карбонату цезію (308 мг, 0,94 ммоль, 3 екв.) в 1,4-діоксані (8 мл) в атмосфері азоту додавали рац- BINAP-Pd-G3, (31,2 мг, 0,03 ммоль, 0,1 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розбавляли етилацетатом, промивали водою, потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої піни (153 мг, 0,2 ммоль, 65 %).

РХ/МС ($C_{37}H_{47}N_7O_4SiS_2$) 746 $[M+H]^+$; RT 1.60 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.82 (d, 1H), 7.61 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 6.99 - 6.90 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 4.25 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.91 (d, j=6.1 Гц, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 5h), 3.55 (D, J=11.2 Гц, 2h), 2.88 (td, J=11.6, 2.3 Гц, 2H), 2.44 (d, j=0.9 Гц, 3H), 2.00 - 1.82 (m, 3H), 1.54 (QD, J=12.0, 3.9 Гц, 2h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.95 - 0.89 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[4-(феноксиметил)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Хлороводневу кислоту (4M в 1,4-діоксані; 3 мл, 12 ммоль, 58,7 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (153 мг, 0,2 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (10 мл), і суміш перемішували за 50 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, і органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (83,8 мг, 0,14 ммоль, 67 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{33}N_7O_3S_2$) 616 $[M+H]^+$; RT 1.39 (PXMC-V-B1)

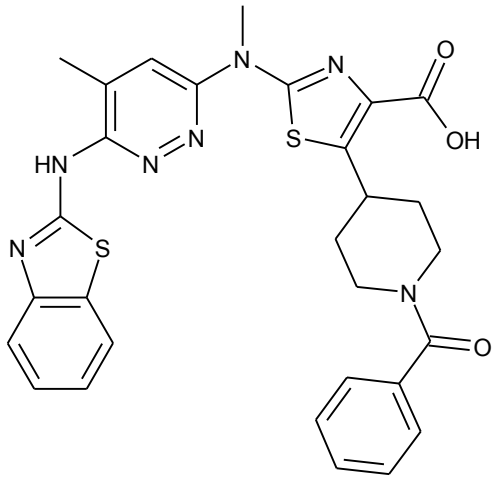
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.01 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.63 (br s+s, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 3H), 4.25 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.91 (d, j=6.1 Гц, 2h), 3.70 (s, 3H), 3.55 (d, j=14.2 Гц, 2h), 2.88 (dd, J=12.2, 9.8 Гц, 2h), 2.45 (s, 3h), 2.02 - 1.81 (m, 3h), 1.62 - 1.47 (m, 2h), 1.30 (T, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[4-(феноксиметил)піперидин-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (83,8 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (28,6 мг, 0,68 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (59,7 мг, 0,1 ммоль, 75 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{29}H_{30}N_7O_3S_2$: 588.1846, знайдено: 588.1853.

Приклад 89: 5-(1-бензоїлпіперидин-4-іл)-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-(1-бензоїлпіперидин-4-іл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту Синтезу 5k (88 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.) і триетиламіну (0,04 мл, 0,28 ммоль, 2 екв.) у дихлорметані (3 мл) додавали бензоїлхлорид (0,02 мл, 0,17 ммоль, 1,2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 4,5 год. і потім концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді не зовсім білої піни (89,6 мг, 0,12 ммоль, 88 %).

PX/MC ($C_{37}H_{45}N_7O_4SiS_2$) 744 $[M+H]^+$; RT 1.49 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.88 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.67 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 7H), 7.25 (ddd, J=8.1, 7.0, 1.5 Гц, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.66 (br s, 1H), 4.30 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.97 - 3.85 (m, 1h), 3.77 (s, 3h), 3.75-3.67 (m, 2h), 3.19 (BR s, 1H), 2.88 (BR s, 1H), 2.47 (D, J=0.9 Гц, 3h), 2.10 - 1.87 (m, 2h), 1.77 - 1.55 (m, 2h), 1.35 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.98 - 0.88 (m, 2h), -0.07 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-(1-бензоїлпіперидин-4-іл)-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (1,2 мл, 16,1 ммоль, 134 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (89,6 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (4 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (55 мг, 0,09 ммоль, 74 %).

PX/MC ($C_{31}H_{31}N_7O_3S_2$) 614 $[M+H]^+$; RT 1.41 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.08 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.69 (br s+s, 2H), 7.64 - 7.43 (m, 5H), 7.40 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.23 (t, 1H), 4.69 (br s, 1h), 4.31 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.00 - 3.80 (m, 1h), 3.82 - 3.66 (m, 4h), 3.30 - 2.74 (m, 2h), 2.47 (s, 3h), 2.21 - 1.84 (m, 2h), 1.76 - 1.57 (m, 2h), 1.33 (t, j=7.1 Гц, 3h).

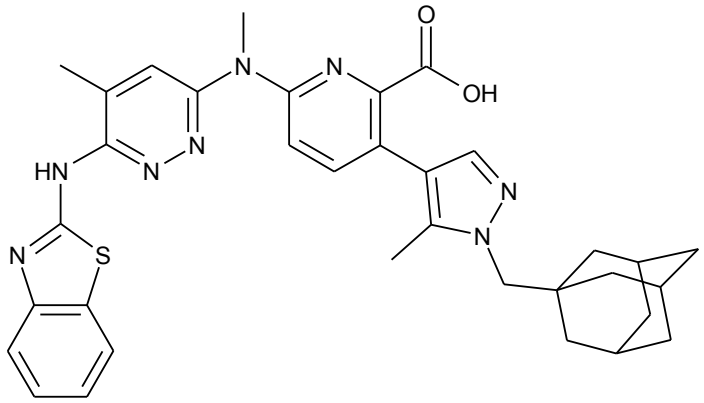
Стадія C: 5-(1-бензоїлпіперидин-4-іл)-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (55 мг, 0,09 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (18,8 мг, 0,45 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового

продукту у вигляді жовтої твердої речовини (35,8 мг, 0,06 ммоль, 68 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{29}H_{28}N_7O_3S_2$: 586.1690, знайдено: 586.1702.

Приклад 90: 3-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1H-піразол-4-іл}-6-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)піридин-2-карбонова кислота



Стадія A: етил 3-бром-6-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}піридин-2-карбоксилат

Карбонат цезію (4,9 г, 15,1 ммоль, 1,5 екв.) в атмосфері азоту додавали до розчину етил 3,6-дибромпіридин-2-карбоксилату (3,1 г, 10,03 ммоль, 1 екв.), трет-бутил N-метилкарбамату (1,65 г, 12,6 ммоль, 1,25 екв.), тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (91,9 мг, 0,1 ммоль, 0,01 екв.) і ксантфосу (116 мг, 0,2 ммоль, 0,02 екв.) в 1,4-діоксані (40 мл), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища і додавали етилацетат (250 мл). Суміш послідовно промивали водою (2 × 100 мл), соляним розчином (100 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням дихлорметаном призводило до отримання цільового продукту у вигляді блідо-зеленої олії (1,78 г, 4,96 ммоль, 49 %).

РХ/МС ($C_{14}H_{19}BrN_2O_4$) 303 $[M-tBu+H]^+$; RT 1.43 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.85-7.74 (m, 2h), 4.45 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.40 (s, 3h), 1.52 (s, 9H), 1.42 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія B: етил 3-бром-6-(метиламіно)піридин-2-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (1,9 мл, 24,8 ммоль, 5 екв.) за 0 °C додавали до розчину продукту зі Стадії A (1,78 г, 4,96 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (15 мл), і суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном (50 мл) і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, і органічну фазу промивали водою (2 × 50 мл) і соляним розчином (50 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої олії (1,2 г, 4,63 ммоль, 94 %).

РХ/МС ($C_9H_{11}BrN_2O_2$) 260 $[M+H]^+$; RT 1.11 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, J=8.9 Гц, 1h), 6.36 (d, J=8.9 Гц, 1h), 4.82 (s, 1h), 4.43 (q, J=7.1 Гц, 2h), 2.90 (d, J=4.3 Гц, 3h), 1.41 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: етил 3-бром-6-[(6-хлор-1,2,4,5-тетразин-3-іл) (метил)аміно]піридин-2-карбоксилат

Розчин 3,6-дихлор-1,2,4,5-тетразину (664 мг, 4,4 ммоль, 0.95 екв.) і продукту зі Стадії B (1,2 г, 4,63 ммоль, 1 екв.) в ацетонітрилі (20 мл) нагрівали в закупореній колбі протягом 18 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 15 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді червоної твердої речовини (898 мг, 2,4 ммоль, 55 %).

РХ/МС ($C_{11}H_{10}BrCl\ N_6O_2$) 373 $[M+H]^+$; RT 1.31 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J=8.7 Гц, 1h), 7.69 (d, J=8.7 Гц, 1h), 4.49 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.87 (s, 3h), 1.44 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія D: етил 3-бром-6-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл) (метил)аміно]піридин-2-карбоксилат

Етил-1-пропеніловий ефір (2,64 мл, 23,8 ммоль, 10 екв.) додавали до розчину продукту зі Стадії C (890 мг, 2,38 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (15 мл), і суміш нагрівали в запаяній трубці за 100 °C протягом 24 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової

флешхроматографії (CombiFlash Rf, 80 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді помаранчевої твердої речовини (776 мг, 2,01 ммоль, 85 %).

РХ/МС ($C_{14}H_{14}BrClN_4O_2$) 385 $[M+H]^+$; RT 1.29 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, J=8.9 Гц, 1h), 7.65 (q, J=1.0 Гц, 1h), 7.15 (d, J=8.8 Гц, 1h), 4.44 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.70 (s, 3h), 2.35 (d, J=1.0 Гц, 3h), 1.42 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія E: етил 3-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1Н-піразол-4-іл}-6-[(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)(метил)аміно]піридин-2-карбоксилат

До суспензії продукту зі Стадії D (770 мг, 2 ммоль, 1 екв.) і продукту Синтезу 10A (783 мг, 2,2 ммоль, 1,1 екв.) у тетрагідрофурані (12 мл) додавали розчин карбонату калію (552 мг, 3,99 ммоль, 2 екв.) у воді (2 мл), і суміш барботували азотом (10 хв). Додавали Pd (dppf)$Cl_2$.$CH_2Cl_2$ (163 мг, 0,2 ммоль, 0,1 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між етилацетатом і соляним розчином, і органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (680 мг, 1,27 ммоль, 64 %).

РХ/МС ($C_{29}H_{35}ClN_6O_2$) 535 $[M+H]^+$; RT 1.55 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.82-7.73 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.14 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.32 (D, J=1.0 Гц, 3H), 2.18 (s, 3h), 2.01 - 1.88 (m, 3h), 1.72 - 1.62 (m, 3h), 1.61-1.52 (m, 9H), 1.13 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія F: етил 3-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1Н-піразол-4-іл}-6-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)піридин-2-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії E (600 мг, 1,12 ммоль, 1 екв.) і 2-амінобензотіазолу (253 мг, 1,68 ммоль, 1,5 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (0,59 мл, 3,36 ммоль, 3 екв.), ксантфос (64,9 мг, 0,11 ммоль, 0,1 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (51,3 мг, 0,06 ммоль, 0,05 екв.), і суміш нагрівали в запаяній трубці протягом 64 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розбавляли етилацетатом, промивали соляним розчином і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 130 г колонка RediSep) з елююванням 30-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (513 мг, 0,79 ммоль, 71 %).

РХ/МС ($C_{36}H_{40}N_8O_2S$) 649 $[M+H]^+$; RT 1.62 (PXMC-V-B1)

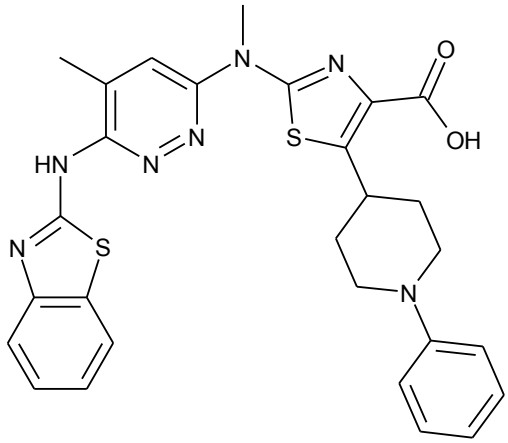
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.09 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.74 - 7.51 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.33 (s, 1h), 7.30 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 4.13 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 3H), 1.62 - 1.46 (m, 9H), 1.12 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Стадія G: 3-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1Н-піразол-4-іл}-6-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)піридин-2-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії F (510 мг, 0,79 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (82,5 мг, 1,97 ммоль, 2,5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища і концентрували у вакуумі, потім додавали воду (5 мл) і pH доводили до 3 шляхом додавання 2М водного розчину хлороводневої кислоти. Суміш екстрагували в дихлорметан, і органічний екстракт промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину розтирали з метанолом, відфільтровували, промивали метанолом і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (362 мг, 0,58 ммоль, 74 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{37}N_8O_2S$: 621.2755, знайдено: 621.2765.

Приклад 91: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-фенілпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-(1-фенілпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (10,7 мг, 0,01 ммоль, 0,05 екв.) в атмосфері азоту додавали до перемішаного розчину продукту Синтезу 5k (150 мг, 0,23 ммоль, 1 екв.), бромбензолу (0,04 мл, 0,35 ммоль, 1,5 екв.), карбонату цезію (229 мг, 0,7 ммоль, 3 екв.) і ксантфосу (13,6 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між дихлорметаном і водою, і органічну фазу промивали водою, потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої піни (156 мг, 0,22 ммоль, 93 %).

РХ/МС ($C_{36}H_{45}N_7O_3SiS_2$) 716 $[M+H]^+$; RT 1.68 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.84 (d, 1H), 7.67 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 7.04 - 6.96 (m, 2h), 6.79 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.31 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.94 - 3.64 (m, 8h), 2.83 - 2.68 (m, 2h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.10 (d, j=12.1 Гц, 2h), 1.88 - 1.71 (m, 2h), 1.34 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.00 - 0.86 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-фенілпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (1,2 мл, 16,1 ммоль, 74 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (156 мг, 0,22 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (6 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину розтирали з 1:1 сумішшю дихлорметан / гептан, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (92 мг, 0,16 ммоль, 72 %).

РХ/МС ($C_{30}H_{31}N_7O_2S_2$) 586 $[M+H]^+$; RT 1.40 (PXMC-V-B1)

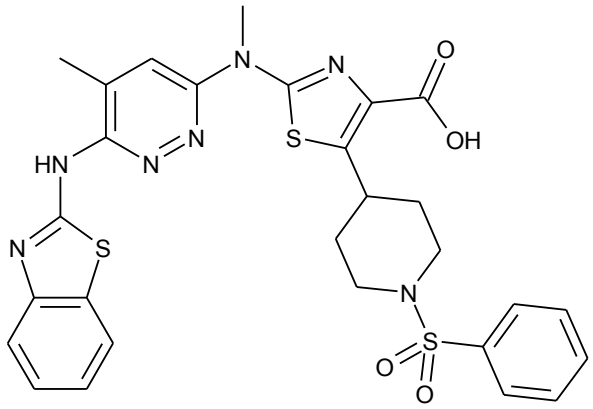
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.44 (br s, 1H), 11.02 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.81 - 7.54 (m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.30 - 7.12 (m, 3H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.80 (t, 1H), 4.31 (Q, J=7.1 Гц, 2h), 3.91 - 3.69 (m, 6h), 2.82 - 2.70 (m, 2h), 2.47 (s, 3h), 2.11 (d, j=12.4 Гц, 2h), 1.88 - 1.69 (m, 2h), 1.33 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-фенілпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (92 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (33 мг, 0,79 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, і тверді речовини збирали шляхом фільтрування, промивали 1,4-діоксаном, потім розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (50,3 мг, 0,09 ммоль, 57 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{28}H_{28}N_7O_2S_2$: 558.1740, знайдено: 558.1749.

Приклад 92: 5-[1-(бензолсульфоніл)піперидин-4-іл]-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[1-(бензолсульфоніл)піперидин-4-іл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту Синтезу 5k (200 мг, 0,31 ммоль, 1 екв.) і триетиламіну (0,09 мл, 0,63 ммоль, 2 екв.) у дихлорметані (5 мл) додавали бензолсульфонілхлорид (0,05 мл, 0,38 ммоль, 1.2 екв.) і каталітичну кількість 4-(диметиламіно)піридину, і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (204 мг, 0,26 ммоль, 84 %).

РХ/МС ($C_{36}H_{45}N_7O_5SiS_3$) 780 $[M+H]^+$; RT 1.53 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.85 - 7.64 (m, 6H), 7.51 - 7.40 (m, 2h), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.24 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.84 (d, J=11.8 Гц, 2h), 3.78 - 3.68 (m, 5h), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 2.46 (d, j=0.9 Гц, 3h), 2.39 - 2.29 (m, 2h), 2.05 (d, j=11.2 Гц, 2h), 1.77 - 1.61 (m, 2h), 1.25 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.97 - 0.88 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-[1-(бензолсульфоніл)піперидин-4-іл]-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (1 мл, 13,4 ммоль, 51 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (204 мг, 0,26 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (6 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (121 мг, 0,19 ммоль, 71 %).

РХ/МС ($C_{30}H_{31}N_7O_4S_3$) 650 $[M+H]^+$; RT 1.28 (PXMC-V-B1)

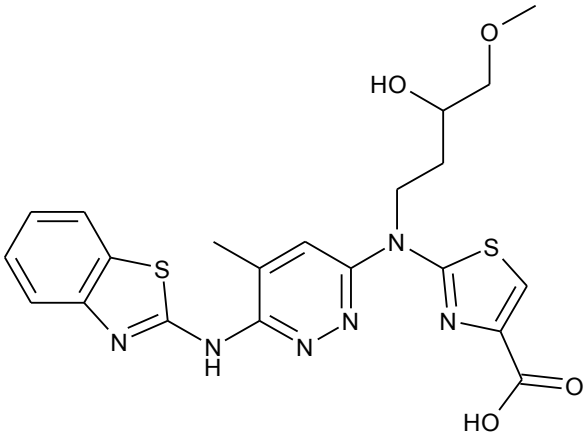
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 12.44 (br s, 1H), 11.06 (br s, 1H), 8.14 - 7.86 (m, 2H), 7.86 - 7.63 (m, 6H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 1H), 4.23 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62 - 3.47 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.04 (d, j=12.5 Гц, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 2H), 1.25 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Стадія C: 5-[1-(бензолсульфоніл)піперидин-4-іл]-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (121 мг, 0,19 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (39,1 мг, 0,93 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та тверді речовини збирали шляхом фільтрування і промивали 1,4-діоксаном. Речовину розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (102 мг, 0,16 ммоль, 88 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{28}H_{28}N_7O_4S_3$: 622.1359, знайдено: 622.1367.

Приклад 93: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідрокси-4-метоксибутил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксибутил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з метил 2-(трет- бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбоксилату та продукту Синтезу 2h як вихідних речовин і здійснюючи реакцію в ТГФ за к. т. протягом 1 год., отримували 4,16 г (81 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д. 8.08 (s, 1H), 4.14/4.07 (m+m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.35/3.29 (dd+dd, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.83/1.74 (m+m, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.04/0.03 (s+S, 6h). $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 161.9, 160.7, 153.0, 141.0, 124.8, 83.8, 76.6, 69.8, 58.9, 52.3, 44.4, 32.7, 28.1, 26.2, 18.3, -4.1/-4.5.

Стадія B: метил 2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксибутил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого карбамату, отримували 3,1 г (55 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.79 (t, 1H), 7.52 (s, 1h), 3.91 (m, 1h), 3.74 (s, 3h), 3.29-3.21 (m, 7h), 1.75(m, 1h), 1.63 (m, 1h), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 6h).

Стадія C: метил 2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксибутил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4a як підходящого галогеніду, отримували 118 мг (61 %) цільового продукту.

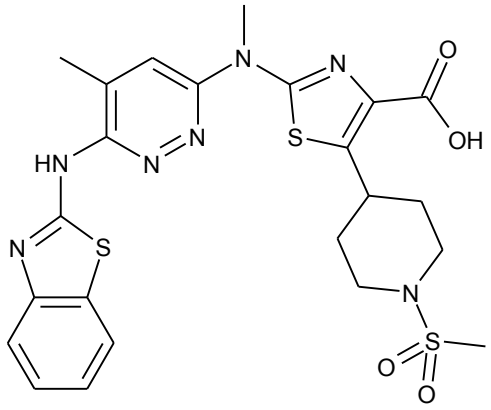
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.25 (td, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.52/4.44 (m+m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.81 (s, 3h), 3.72 (t, 2H), 3.37 (m, 2h), 3.29 (s, 3h), 2.46 (s, 3h), 1.93/1.81 (M+M, 2H), 0.92 (t, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.09/0.07 (s+S, 6h), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 162.3, 160.4, 157.7, 155.3, 150.9, 140.5, 137.5, 137.2, 127.2, 125.4, 123.5, 123.2, 123.2, 117.5, 112.0, 76.7, 72.9, 69.6, 66.7, 58.9, 52.2, 44.8, 31.8, 26.3, 17.9, 17.8, -1.0, -4.1/-4.5; PX-MC-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{53}N_6O_5S_2Si_2$: 745, знайдено: 745.

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідрокси-4-метоксибутил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{21}H_{23}N_6O_4S_2$: 487.1217, знайдено: 487.1222.

Приклад 94: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-метансульфонілпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-(1-метансульфонілпіперидин-4-іл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту Синтезу 5k (150 мг, 0,23 ммоль, 1 екв.) і триетиламіну (0,07 мл, 0,47 ммоль, 2 екв.) у дихлорметані (5 мл) додавали метансульфонілхлорид (0,02 мл, 0,28 ммоль, 1,2 екв.) з подальшим додаванням каталітичної кількості 4-(диметиламіно)піридину, і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, потім промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої піни (106 мг, 0,15 ммоль, 63 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{43}N_7O_5SiS_3$) 718 $[M+H]^+$; RT 1.45 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.89 (dd, J=7.9, 1.1 Гц, 1H), 7.68 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.51 - 7.39 (m, 2h), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.31 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 - 3.63 (m, 5H), 2.93 (s, 3h), 2.89 - 2.78 (m, 2h), 2.46 (D, J=1.0 Гц, 3h), 2.12 (d, j=12.3 Гц, 2h), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.33 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.97 - 0.88 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-метансульфонілпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (1 мл, 13,4 ммоль, 91 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (106 мг, 0,15 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (5 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 5 % метанолу в дихлорметані призводило до твердої речовини, яку розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (75 мг, 0,13 ммоль, 86 %).

РХ/МС ($C_{25}H_{29}N_7O_4S_3$) 588 $[M+H]^+$; RT 1.36 (PXMC-V-B1)

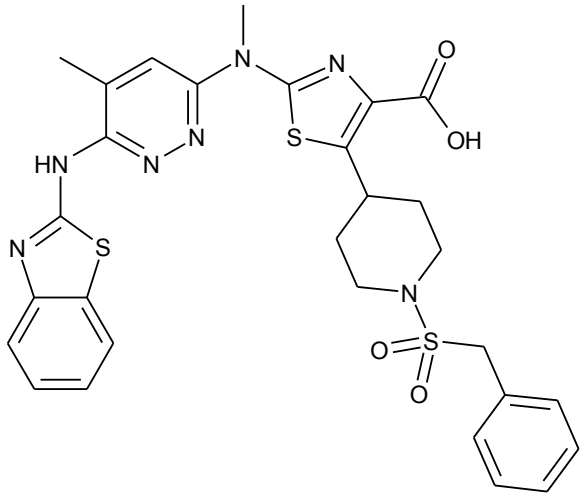
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.95 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.38 (t, J=7.6 Гц, 1h), 7.20 (t, J=7.5 Гц, 1h), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 6H), 2.93 (s, 3h), 2.84 (DD, j=13.0, 10.6 Гц, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.12 (d, j=11.9 Гц, 2h), 1.79 - 1.59 (m, 2h), 1.33 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-метансульфонілпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (75 мг, 0,13 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (26,8 мг, 0,64 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та тверді речовини збирали шляхом фільтрування і промивали 1,4-діоксаном. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (37,1 мг, 0,07 ммоль, 52 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{23}H_{26}N_7O_4S_3$: 560.1203, знайдено: 560.1209.

Приклад 95: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-фенілметансульфонілпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-(1-фенілметансульфонілпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту Синтезу 5k і триетиламіну (0,07 мл, 0,47 ммоль, 2 екв.) в дихлорметані (5 мл) додавали альфа-толуолсульфонілхлорид (53,6 мг, 0,28 ммоль, 1,2 екв.) з подальшим додаванням каталітичної кількості 4-(диметиламіно)піридину, і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали водою з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової піни (95 мг, 0,12 ммоль, 51 %).

PX/MC ($C_{37}H_{47}N_7O_5SiS_3$) 794 $[M+H]^+$; RT 1.50 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.81 (dd, J=7.8, 1.1 Гц, 1H), 7.67 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.53 - 7.36 (m, 7H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.77 - 3.64 (m, 5h), 2.82 (TD, j=12.4, 2.3 Гц, 2h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.03 - 1.95 (m, 2h), 1.62 - 1.46 (m, 2h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.92 (dd, j=8.6, 7.4 Гц, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-фенілметансульфонілпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (0,5 мл, 6,71 ммоль, 56 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (95 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (5 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину розтирали в діетиловому ефірі, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (74 мг, 0,11 ммоль, 93 %).

PX/MC ($C_{31}H_{33}N_7O_4S_3$) 664 $[M+H]^+$; RT 1.27 (PXMC-V-B1)

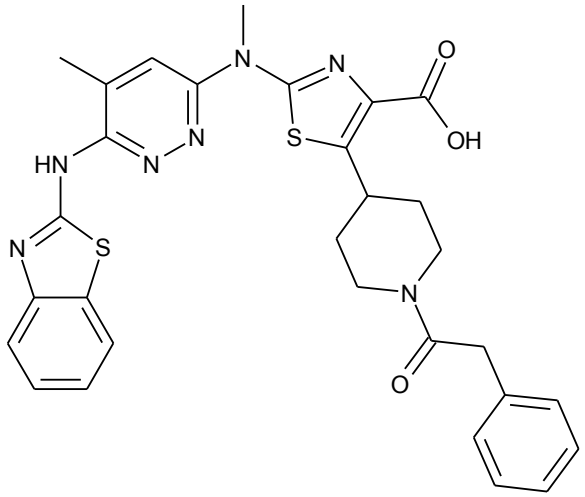
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.03 (br s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 7H), 7.25 - 7.13 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.76 (s, 3h), 3.74 - 3.64 (m, 3h), 2.88 - 2.77 (m, 2h), 2.50 - 2.44 (m, 3h), 2.03 - 1.94 (m, 2h), 1.60 - 1.46 (m, 2h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-фенілметансульфонілпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (74 мг, 0,11 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (23,4 мг, 0,56 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6,5 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та очищали за допомогою звернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу у воді з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (43,2 мг, 0,07 ммоль, 61 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{29}H_{30}N_7O_4S_3$: 636.1516, знайдено: 636.1521.

Приклад 96: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(2-фенілацетил)піперидин-4-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-[1-(2-фенілацетил)піперидин-4-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту синтезу 5k (150 мг, 0,23 ммоль, 1 екв.) і триетиламіну (0,07 мл, 0,47 ммоль, 2 екв.) у дихлорметані (5 мл) додавали фенілацетилхлорид (0,04 мл, 0,28 ммоль, 1,2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, потім промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді не зовсім білої піни (122 мг, 0,16 ммоль, 69 %).

РХ/МС ($C_{38}H_{47}N_7O_4SiS_2$) 758 $[M+H]^+$; RT 1.49 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.66 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2h), 7.30 - 7.20 (m, 4H), 5.87 (s, 2H), 4.59 (d, J=12.7 Гц, 1h), 4.29 (Q, J=7.1 Гц, 2h), 4.10 (d, j=13.6 Гц, 1H), 3.94 - 3.66 (m, 8h), 3.09 (t, j=12.7 Гц, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 1h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.11 - 1.83 (m, 2h), 1.50 - 1.36 (m, 2H), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3H), 0.97 - 0.87 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(2-фенілацетил)піперидин-4-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (0,5 мл, 6,71 ммоль, 42 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (122 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (5 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (81,8 мг, 0,13 ммоль, 81 %).

РХ/МС ($C_{32}H_{33}N_7O_3S_2$) 628 $[M+H]^+$; RT 1.22 (PXMC-V-B1)

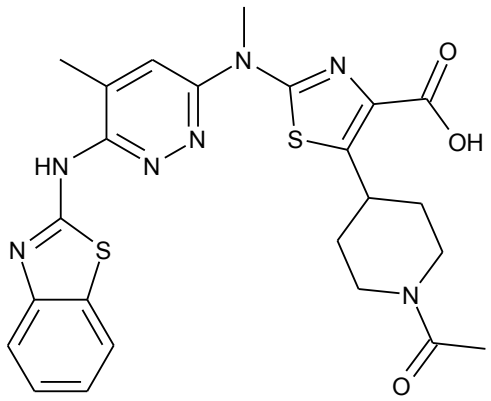
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.06 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.31 - 7.14 (m, 4H), 4.59 (d, J=13.3 Гц, 1h), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.10 (D, J=13.9 Гц, 1h), 3.91 - 3.70 (m, 6h), 3.09 (t, j=12.4 Гц, 1h), 2.72 - 2.58 (m, 1h), 2.48 - 2.43 (m, 3h), 2.07 (d, j=12.6 Гц, 1h), 1.91 (d, j=13.0 Гц, 1H), 1.50 - 1.33 (m, 2h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(2-фенілацетил)піперидин-4-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (81,8 мг, 0,13 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (27,3 мг, 0,65 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та очищали за допомогою звернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу у воді з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (54,3 мг, 0,09 ммоль, 70 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{30}H_{30}N_7O_3S_2$: 600.1846, знайдено: 600.1850.

Приклад 97: 5-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту Синтезу 5k і триетиламіну (0,07 мл, 0,47 ммоль, 2 екв.) у дихлорметані (5 мл) додавали ацетилхлорид (0,02 мл, 0,28 ммоль, 1,2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, потім промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді безкольорової піни (119 мг, 0,17 ммоль, 74 %).

РХ/МС ($C_{32}H_{43}N_7O_4SiS_2$) 682 $[M+H]^+$; RT 1.44 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.67 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2h), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.57 (d, J=13.3 Гц, 1H), 4.31 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.96 (D, J=13.6 Гц, 1h), 3.91 - 3.82 (m, 1h), 3.77 (s, 3h), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.14 (t, j=12.2 Гц, 1h), 2.69 - 2.54 (m, 1h), 2.45 (d, 3h), 2.06 (s, 3h), 2.06 - 1.95 (m, 2h), 1.72 - 1.56 (m, 1h), 1.54 - 1.38 (m, 1h), 1.33 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.96 - 0.87 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту зі Стадії A (119 мг, 0,17 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1М у тетрагідрофурані; 0,07 мл, 0,5 ммоль, 3 екв.) і етилендіамін (0,03 мл, 0,5 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 60 °С протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, і органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-4 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (40 мг, 0,07 ммоль, 42 %).

РХ/МС ($C_{26}H_{29}N_7O_3S_2$) 552 $[M+H]^+$; RT 1.09 (PXMC-V-B1)

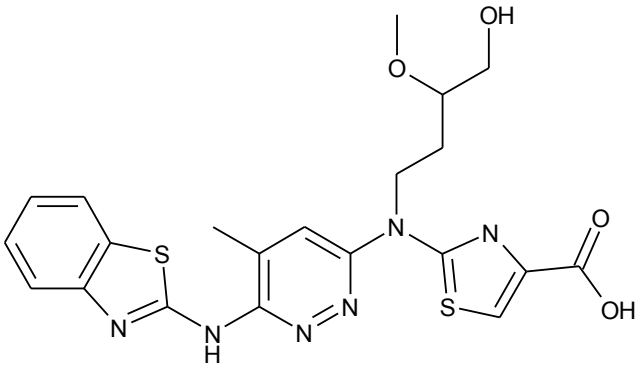
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.08 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.39 (t, J=7.5 Гц, 1h), 7.23 (t, 1h), 4.58 (d, J=13.3 Гц, 1h), 4.31 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.02 - 3.93 (m, 1h), 3.92 - 3.82 (m, 1h), 3.77 (s, 3h), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1h), 2.47 (s, 3h), 2.07 (s, 3h), 2.06 - 1.96 (m, 2h), 1.76 - 1.57 (m, 1h), 1.54 - 1.39 (m, 1h), 1.34 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 5-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (40 мг, 0,07 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (15,2 мг, 0,36 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та очищали за допомогою звернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу у воді з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (32,4 мг, 0,06 ммоль, 85 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{24}H_{26}N_7O_3S_2$: 524.1533, знайдено: 524.1541.

Приклад 98: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідрокси-3-метоксибутил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-метоксибутил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбоксилату та продукту Синтезу 2і як вихідних речовин і здійснюючи реакцію в ТГФ за к. т. протягом 3 год., отримували 4,54 г (86 %) цільового продукту.

РХ-МС-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{21}H_{39}N_2O_6SSi$: 475, знайдено: 475.

Стадія B: метил 2-[[4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-метоксибутил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого карбамату, отримували 2,88 г (55 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д.7.80 (t, 1h), 7.52 (s, 1h), 3.74 (s, 3h), 3.59 (m, 2h), 3.32 (s, 3h), 3.28 (m, 3h), 1.76 (m, 1h), 1.61 (m, 1h), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 6h).

Стадія C: метил 2-[[4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-метоксибутил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4а як підходящого галогеніду, отримували 319 мг (70 %) цільового продукту.

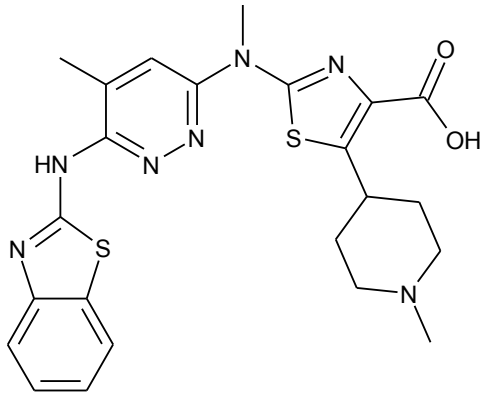
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д. 7.99 (s, 1H), 7.85 (dm, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (m, 2h), 3.66 (dd, 1h), 3.53 (dd, 1h), 3.29 (s, 3h), 3.27 (m, 1h), 2.46 (s, 3h), 2.03 (m, 1h), 1.76 (m, 1h), 0.92 (m, 2H), 0.77 (s, 9H), 0.00 (s, 3h), -0.01 (s, 3h), -0.12 (s, 9H).

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідрокси-3-метоксибутил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{21}H_{23}N_6O_4S$: 487.1217, знайдено: 487.1222.

Приклад 99: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-метилпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-(1-метилпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту Синтезу 5k (150 мг, 0,23 ммоль, 1 екв.) в 1: 1 суміші ацетонітрил / дихлорметан (10 мл) додавали формальдегід (37 % у воді; 0,04 мл, 0,47 ммоль, 2 екв.), триацетоксиборогідрид натрію (149 мг, 0,7 ммоль, 3 екв.) і крижану оцтову кислоту (10 мкл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді не зовсім білої піни (76,7 мг, 0,12 ммоль, 50 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{43}N_7O_3SiS_2$) 654 $[M+H]^+$; RT 1.24 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.88 (dd, J=7.7, 1.0 Гц, 1H), 7.67 (d, J=1.2 Гц, 1h), 7.51 - 7.39 (m, 2h), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.64 - 3.52 (m, 1h), 2.89 (d, j=11.1 Гц, 2h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.21 (s, 3h), 2.01 - 1.90 (m, 4h), 1.75 - 1.61 (m, 2h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.99 - 0.88 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-метилпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (1,0 мл, 13,4 ммоль, 114 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (76,7 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (4 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (24,1 мг, 0,05 ммоль, 39 %).

РХ/МС ($C_{25}H_{29}N_7O_2S_2$) 524 $[M+H]^+$; RT 0.87 (PXMC-V-B1)

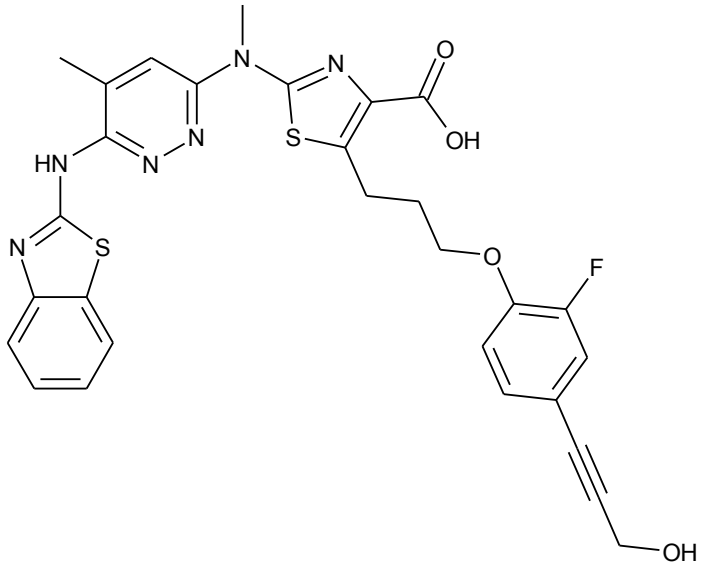
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (BR s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.22 (t, J=7.7 Гц, 1h), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.76 (s, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 1h), 2.97 - 2.86 (m, 2h), 2.47 (s, 3h), 2.22 (s, 3h), 2.04 - 1.89 (m, 4h), 1.77 - 1.60 (m, 2h), 1.33 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-метилпіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (24 мг, 0,05 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (9,62 мг, 0,23 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (17,2 мг, 0,03 ммоль, 76 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{23}H_{26}N_7O_2S_2$: 496.1584, знайдено: 496.1602.

Приклад 100: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{3-[2-фтор-4-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)феноксі]пропіл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[3-(2-фтор-4-{3-[(4-метоксифеніл)метокси]проп-1-ін-1-іл}фенокси)пропіл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5g (249 мг, 0,34 ммоль, 1 екв.) у диметилформаміді (5 мл) додавали продукт Синтезу 6k (128 мг, 0,45 ммоль, 1,3 екв.) і карбонат цезію (336 мг, 1,03 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 80 °C протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (231 мг, 0,26 ммоль, 76 %).

PX/MC ($C_{45}H_{51}FN_6O_6SiS_2$) 883 $[M+H]^+$; RT 1.41 (PXMC-V-B2)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.84 (d, 1H), 7.67 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.37 (dd, J=11.9, 2.0 Гц, 1H), 7.31-7.22 (m, 4H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 2h), 5.86 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 4.48 (s, 2h), 4.32 (s, 2h), 4.26 (t, 2h), 4.16 (t, J=6.1 Гц, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.75 (s, 3h), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.34-3.22 (m, 2h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.19 - 2.08 (m, 2h), 1.30 (t, 3h), 0.97-0.88 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-{3-[2-фтор-4-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)фенокси]пропіл}-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Трифтороцтову кислоту (1,8 мл) додавали до розчину продукту зі Стадії A (391 мг, 0,44 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (18 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, охолоджували до 0 °C, і нейтралізували шляхом додавання 0,5 M водного розчину гідроксиду натрію. Шари розділяли та органічну фазу сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (121 мг, 0,16 ммоль, 36 %).

PX/MC ($C_{37}H_{43}FN_6O_5SiS_2$) 763 $[M+H]^+$; RT 1.29 (PXMC-V-B2)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.87-7.81 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2h), 7.33-7.13 (m, 4H), 5.86 (s, 2H), 5.30 (t, J=6.0 Гц, 1h), 4.34-4.21 (m, 4H), 4.15 (t, j=6.2 Гц, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.76-3.67 (m, 2h), 3.32 - 3.22 (m, 2h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 2h), 1.28 (t, 3h), 0.97-0.88 (m, 2h), -0.12 (s, 9H).

Стадія C: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{3-[2-фтор-4-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)фенокси]пропіл}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії B (121 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (15 мл) додавали етилендіамін (31,8 мкл, 0,48 ммоль, 3 екв.) і TBAF (476 мкл, 0,48 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 65 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між етилацетатом і водою, сушили (сульфат

магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (43 мг, 0,07 ммоль, 43 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{29}FN_6O_4S_2$) 633 $[M+H]^+$; RT 2.43 (РХМС-V-C)

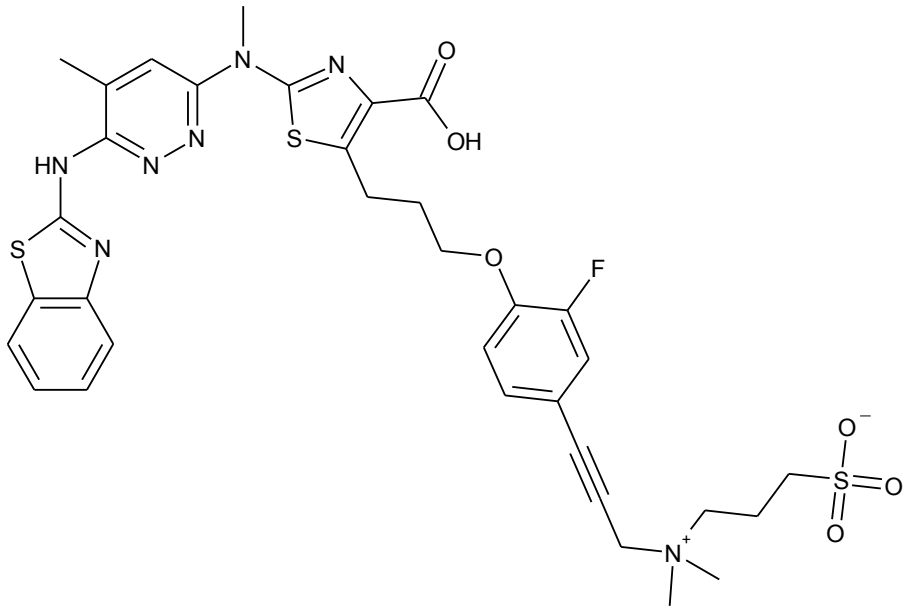
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.08 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.67 (br s+s, 2H), 7.39 (t, J=7.5 Гц, 1h), 7.29 (dd, J=11.9, 1.9 Гц, 1H), 7.25-7.12 (m, 2H), 5.29 (t, J=5.9 Гц, 1h), 4.33-4.20 (m, 4h), 4.14 (t, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.31 - 3.21 (m, 1h), 2.46 (s, 3h), 2.20-2.07 (m, 2h), 1.29 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія D: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{3-[2-фтор-4-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)феноксі]пропіл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії С (50 мг, 0,08 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (15 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (33,2 мг, 0,79 ммоль, 10 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 30-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (1,9 мг, 0,05 ммоль, 67 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{29}H_{24}FN_6O_4S_2$: 603.1290, знайдено: 603.1294.

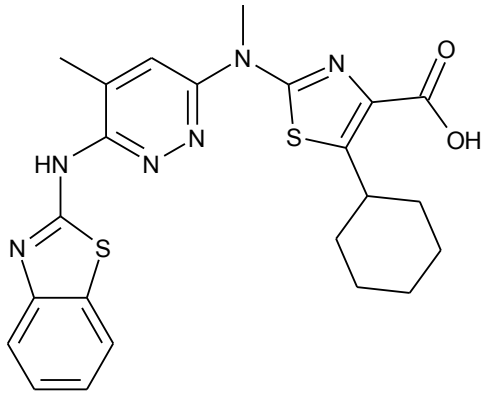
Приклад 101: 3-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-4-карбокситіазол-5-іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-інілдиметиламоніо]пропан-1-сульфонат



Використовуючи Загальну методику алкілування, зняття захисту і гідролізу, починаючи зі сполуки Прикладу 50, Стадія А, і оксатіолан 2,2-діоксиду отримували цільовий продукт.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{37}FN_7O_6S_3$: 754.1946, знайдено: 754.1947.

Приклад 102: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-циклогексил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: циклогексил(йод)цинк

Цинк (3,03 г, 46,3 ммоль, 3 екв.) і хлорид літію (0,98 г, 23,1 ммоль, 1,5 екв.) додавали в 50 мл висушену в сушильній шафі колбу Шленка, і суміш нагрівали за 160 °C протягом 20 хв у глибокому вакуумі, потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища і поміщали в атмосферу азоту на лінії Шленка. Додавали диметилацетамід (10 мл) з подальшим додаванням 1,2-диброметану (0,13 мл, 1,54 ммоль, 0,1 екв.), і суміш перемішували протягом 20 хв. Повільно додавали йодциклогексан (2 мл, 15,4 ммоль, 1 екв.), і потім суміш нагрівали за 40 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища і канюлювали через фільтр (бавовняна вата/целіт/бавовняна вата) в низькому вакуумі в суху 25 мл посудину Шленка з отриманням цільового продукту у вигляді 1 М розчину (як було визначено титруванням за допомогою 0,5 М розчину йоду), який використовували без подальшого визначення характеристик.

Стадія B: етил 5-циклогексил-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсилІл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі колбу завантажували розчин продукту Синтезу 11b (200 мг, 0,31 ммоль, 1 екв.) і йодид міді (I) (112 мг, 0,63 ммоль, 2 екв.). Додавали диметилацетамід (5 мл), і суміш перемішували протягом 5 хв, після чого повільно додавали продукт зі Стадії A (1m в диметилацетаміді; 1,42 мл, 1,42 ммоль, 4,5 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш виливали на насичений водний хлорид амонію, потім екстрагували дихлорметаном (x2). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 30 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (135 мг, 0,21 ммоль, 67 %).

PX/MC ($C_{31}H_{42}N_6O_3S_2Si$) 639 $[M+H]^+$; RT 1.68 (PXMC-V-B1)

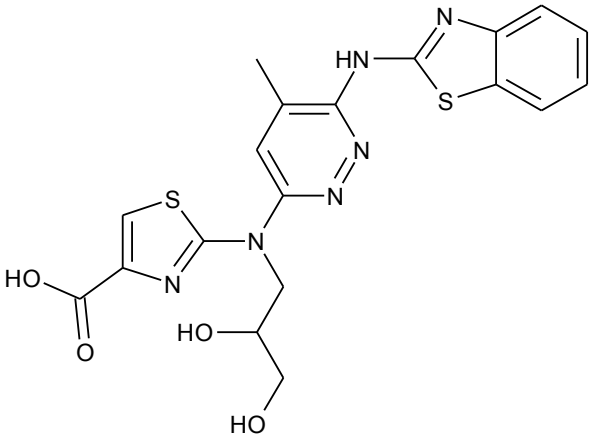
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.85 (dd, J=7.6, 1.0 Гц, 1H), 7.66 (d, J=1.2 Гц, 1h), 7.50 - 7.40 (m, 2h), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.28 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 1h), 2.45 (s, 3h), 2.05 - 1.97 (m, 2h), 1.87 - 1.78 (m, 2h), 1.77 - 1.68 (m, 2h), 1.52 - 1.35 (m, 4h), 1.32 (t, 3H), 0.96 - 0.88 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-циклогексил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Трифтороцтову кислоту (1 мл, 13,4 ммоль, 63,7 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії B (135 мг, 0,21 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (6 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину суспендували в 1,4-діоксані (4 мл), потім додавали гідроксид літію (44,2 мг, 1,05 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (42 мг, 0,09 ммоль, 41 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{23}H_{25}N_6O_2S_2$: 481.1475, знайдено: 481.1518.

Приклад 103: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(2,3-дигідроксипропіл)аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбоксилату і (2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метанолу як вихідних речовин і здійснюючи реакцію в ТГФ за к. т. протягом 19 год., отримували 5,09 г (91 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.10 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.26/4.07 (dd+dd, 2H), 4.01/3.79 (dd+dd, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.23 (s, 3h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 161.8, 161.1, 153.2, 140.9, 124.9, 73.1, 67.1, 52.4, 49.1, 28.1, 27.1, 25.8; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{16}H_{25}N_2O_6S$: 373.1433 знайдено: 373.1431.

Стадія B: метил 2-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого карбамату, отримували 1,77 г (48 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.94 (t, 1H), 7.53 (s, H), 4.23 (m, 1H), 4.00/3.66 (dd+dd, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.39/3.35 (m+m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (s, 3h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 168.7, 162.0, 142.3, 117.6, 74.3, 67.0, 52.1, 47.4, 27.3, 25.8; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{11}H_{17}N_2O_4S$: 273.0909 знайдено: 273.0906.

Стадія C: метил 2-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4a як підходящого галогеніду, отримували 450 мг (33 %) цільового продукту.

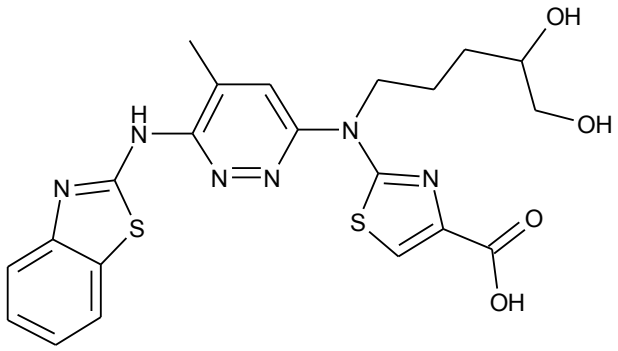
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.00 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.25 (td, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.09/3.83 (dd+dd, 2h), 3.82 (s, 3h), 3.71 (t, 2h), 2.44 (s, 3h), 1.27/1.19 (s+S, 6h), 0.92 (t, 2h), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 162.2, 161.1, 157.7, 155.4, 151.7, 140.4, 137.5, 136.4, 127.2, 125.4, 123.5, 123.4, 123.2, 119.1, 112.0, 73.9, 72.8, 66.9, 66.7, 52.3, 50.2, 26.6/25.6, 17.8, 17.7, -1.0; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{29}H_{39}N_6O_5S_2Si$: 643.2192 знайдено: 643.2184.

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(2,3-дигідроксипропіл)аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту і гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 25 мМ $NH_4HCO_3$ вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{19}H_{19}N_6O_4S_2$: 459.0909 знайдено: 459.0891.

Приклад 104: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4,5-дигідроксипентил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл(пент-4-еніл)аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовувати Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбоксилату та 4-пентен-1-олу як вихідних речовин і здійснюючи реакцію в ТГФ за к. т. протягом 2 год., отримували 4,36 г (89 %) цільового продукту.

Стадія B: метил 2-[3-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)пропіламіно]тіазол-4-карбоксилат

До 4,35 г продукту зі Стадії A (13,3 ммоль) додавали 3,6 г гідрату 4-метил-4-оксидоморфолін-4-ію (26,6 ммоль, 2 екв.), 135 мг тетраоксиду осмію (2,5 мас. % в 2-метилпропан-2-олі, 0,013 ммоль, 0,001 екв.), 10 мл води і 100 мл 2-метилпропан-2-олу, і суміш перемішували за к. т. протягом 18 год. Після додавання 50 мл 1 М $Na_2S_2O_3$ і видалення $^tBuOH$ при зниженому тиску, суміш екстрагували за допомогою ДХМ і об'єднані органічні фази сушили та концентрували з отриманням 6,25 г (130 %) метил 2-[терти-бутоксикарбоніл(4,5-дигідроксипентил)аміно]тіазол-4-карбоксилату. Сирий продукт вносили в 100 мл EtOH, обробляли 20 мл 1 н. HCl за 100 °C протягом 24 год., і концентрували з отриманням 5,42 г(157 %) метил 2-(4,5-дигідроксипентиламіно) тіазол-4-карбоксилату (РХ-МС-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{10}H_{17}N_2O_4S$: 261, знайдено: 261). Потім продукт вносили в 50 мл 2,2-диметоксипропану та додавали 124 мг 4-метилбензолсульфонової кислоти (0,72 ммоль, 0,05 екв.), і суміш перемішували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 3 год. Після концентрування залишок вносили в ДХМ і промивали конц. $NaHCO_3$ з отриманням 3,66 г (92 % за три стадії) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.81 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.98/3.42 (dd+dd, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.23 (q, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 117.0, 75.6, 69.0, 52.0, 44.7, 27.3, 27.3, 26.1, 25.5; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{13}H_{21}N_2O_4S$: 301.1222 знайдено: 301.1217.

Стадія C: метил 2-[3-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)пропіл-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4a як підходящого галогеніду, отримували 74 мг (50 %) цільового продукту.

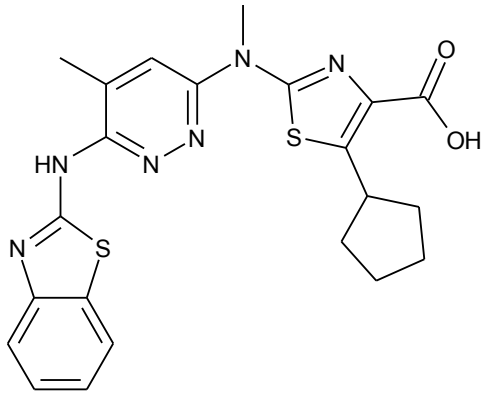
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.99 (s, 1h), 7.84 (d, 1h), 7.72 (brs., 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.25 (td, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.49/4.39 (m+m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.02/3.44 (dd+t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.79/1.73 (m+m, 2H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.29/1.26 (s+s, 6H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 162.3, 157.7, 155.3, 150.9, 137.5, 137.2, 127.2, 125.4, 123.5, 123.2, 123.2, 117.7, 112.0, 75.5, 72.9, 69.1, 66.7, 52.3, 47.3, 30.3, 27.4/26.1, 23.7, 17.8, 17.8, -1.0; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{31}H_{43}N_6O_5S_2Si$: 671.2505 знайдено: 671.2489.

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4,5-дигідроксипентил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту і гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 25 мМ $NH_4HCO_3$ вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували цільовий продукт.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{21}H_{23}N_6O_4S_2$: 487.1222, знайдено: 487.1212.

Приклад 105: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-циклопентил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: бром(циклопентил)цинк

Цинк (1,83 г, 28 ммоль, 3 екв.) і хлорид літію (593 мг, 14 ммоль, 1,5 екв.) завантажували у висушену в сушильній шафі колбу Шленка (50 мл). У колбі створювали вакуум і суміш нагрівали за 160 °C протягом 20 хв, потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища та поміщали в атмосферу азоту на лінії Шленка. Додавали диметилацетамід (10 мл) з подальшим додаванням 1,2-диброметану (0,08 мл, 0,93 ммоль, 0,1 екв.), і суміш перемішували протягом 20 хв. Повільно додавали бромциклопентан (1 мл, 9,33 ммоль, 1 екв.), і потім реакційну суміш нагрівали за 40 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища і канюлювали через фільтр (бавовняна вата/целіт/бавовняна вата) в низькому вакуумі в суху 25 мл посудину Шленка з отриманням цільового продукту у вигляді 0,25 М розчину (як було визначено титруванням за допомогою 0,5 М розчину йоду), який використовували без подальшого визначення характеристик.

Стадія B: етил 5-циклопентил-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсилІл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

У висушену в сушильній шафі колбу завантажували продукт Синтезу 11b (200 мг, 0,31 ммоль, 1 екв.) і йодид міді (I) (120 мг, 0,63 ммоль, 2 екв.) з подальшим додаванням диметилацетаміду (5 мл), і суміш перемішували протягом 5 хв, після чого повільно додавали продукт зі Стадії A (0,25 М в диметилацетаміді; 5,66 мл, 1,42 ммоль, 4,5 екв.), і суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали на насичений водний розчин хлориду амонію та екстрагували дихлорметаном (x2). Органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання твердої речовини, яку розтирали з ізогептаном, відфільтровували, промивали діетиловим ефіром і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (112 мг, 0,18 ммоль, 57 %).

PX/MC ($C_{30}H_{40}N_6O_3S_2Si$) 625 $[M+H]^+$; RT 1.79 (PXMC-V-B1)

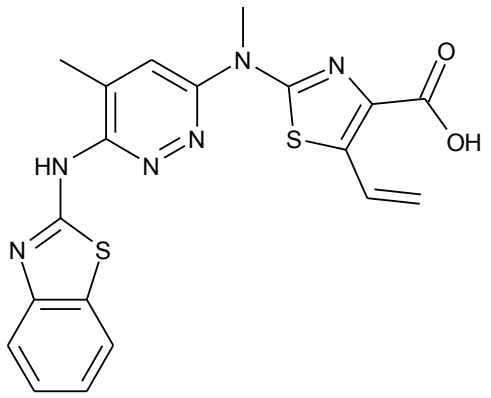
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.66 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2h), 7.29-7.21 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.06 - 3.88 (m, 1H), 3.75 (s, 3h), 3.74 - 3.68 (m, 2h), 2.45 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.24 - 2.12 (m, 2h), 1.90 - 1.76 (m, 2h), 1.73 - 1.49 (m, 2h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3H), 0.96 - 0.81 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-циклопентил-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Трифтороцтову кислоту (0,8 мл, 10,73 ммоль, 60 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії B (112 мг, 0,18 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (4 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину суспендували в 1,4-діоксані (3 мл), потім додавали гідроксид літію (37,6 мг, 0,9 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (34,8 мг, 0,07 ммоль, 42 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{22}H_{21}N_6O_2S_2$: 465.1173, знайдено: 465.1175.

Приклад 106: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-етеніл-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-етеніл-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсилІл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 11b (100 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) в 5: 1 суміші тетрагідрофуран / вода (6 мл) додавали Pd (dppf)$Cl_2$.$CH_2Cl_2$ (12,9 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.), вінілтрифторборат калію (31,6 мг, 0,24 ммоль, 1,5 екв.) і карбонат калію (65,2 мг, 0,47 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 днів. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (39,5 мг, 0,07 ммоль, 43 %).

PX/MC ($C_{27}H_{34}N_6O_3S_2Si$) 583 $[M+H]^+$; RT 1.52 (PXMC-V-B1)

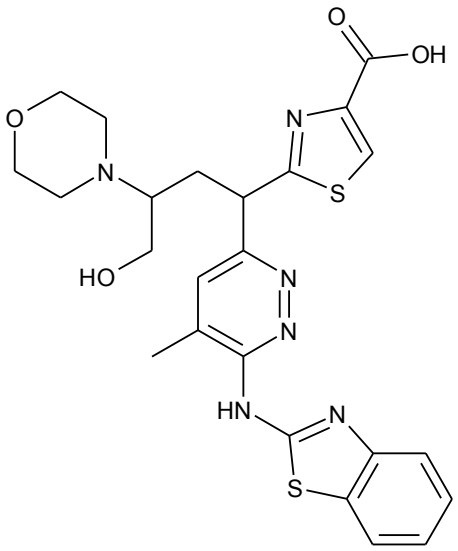
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.71 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.59 - 7.40 (m, 3H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.71 - 5.62 (m, 1H), 5.45 - 5.37 (m, 1H), 4.32 (Q, J=7.1 Гц, 2h), 3.80 (s, 3h), 3.78 - 3.68 (m, 2h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 1.33 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.97 - 0.87 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-етеніл-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Трифтороцтову кислоту (0,5 мл, 6,71 ммоль, 99 екв.) додавали до перемішаного розчину продукту зі Стадії A (39,5 мг, 0,07 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (3 мл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Отриману в результаті тверду речовину суспендували в 1,4-діоксані (3 мл), додавали моногідрат гідроксиду літію (14,2 мг, 0,34 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (13,4 мг, 0,03 ммоль, 47 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{19}H_{15}N_6O_2S_2$: 423.0703, знайдено: 423.0711.

Приклад 107: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідрокси-2-морфолінопропіл)аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-морфолінопропіл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбоксилату та продукту Синтезу 2k як вихідних речовин і здійснюючи реакцію за к. т. протягом 1 год., отримували 1,29 г (89 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.08 (s, 1H), 4.36/3.86 (dd+dd, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77/3.67 (dd+dd, 2H), 3.32/3.21 (m+m, 4H), 3.01 (m, 1H), 2.82/2.36 (m+m, 4H), 1.53 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.04/0.03 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 161.8, 161.6, 153.3, 140.7, 124.5, 67.4, 63.8, 61.0, 52.3, 50.1, 45.8, 28.2, 26.2, 18.3, -5.1; IR: 2954, 1703; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{23}H_{43}N_3O_6SSi$: 516.2564, знайдено: 516.2570.

Стадія B: метил 2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-морфолінопропіл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого карбамату, отримували 0,71 г (68 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.58 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.74/3.66 (dd+dd, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.59-3.45 (m, 4H), 3.32/3.29 (m+m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.70/2.56 (m+m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 168.8, 162.0, 142.5, 117.1, 67.3, 64.5, 61.2, 52.0, 50.1, 43.2, 26.3, 18.3, -5.0; IR: 2854, 1729; MCBP-Epi (m/z): $[M-C_4H_9]^+$, розраховано для $C_{14}H_{24}N_3O_4SSi$: 358.1262, знайдено: 358.1255.

Стадія C: метил 2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-морфолінопропіл]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4a як підходящого галогеніду з подальшим очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 25 мМ $NH_4HCO_3$ вода: MeCN), отримували 270 мг (70 %) цільового продукту.

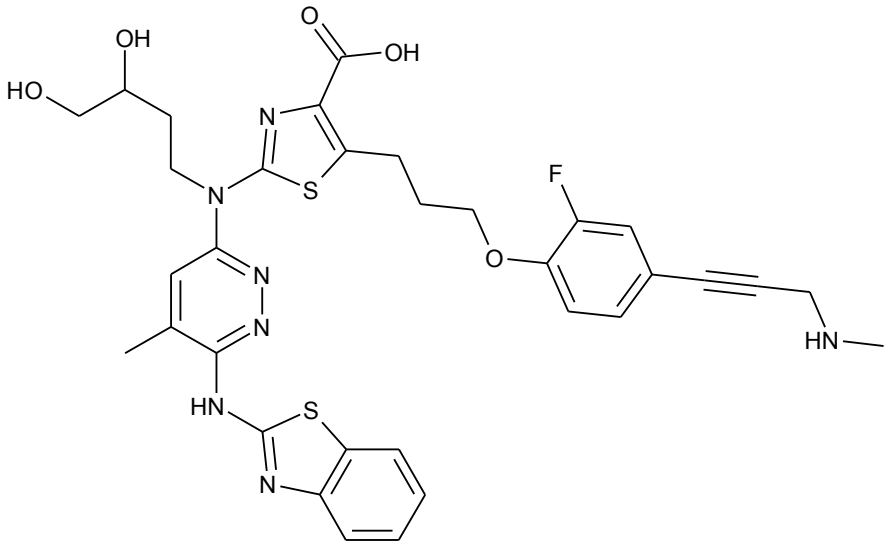
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.71/4.26 (dd+dd, 2H), 3.84/3.79 (dd+dd, 2h), 3.80 (s, 3H), 3.71 (t, 2h), 3.27/3.16 (t+t, 4h), 2.97 (m, 1h), 2.88/2.39 (t+t, 4h), 2.45 (s, 3h), 0.92 (t, 2h), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 127.2, 123.5, 123.2, 122.9, 118.5, 112.0, 72.8, 67.3, 66.7, 64.2, 61.0, 52.3, 50.3, 46.4, 26.3, 17.8, 17.8, -1, -5.1; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{36}H_{56}N_7O_5S_2Si_2$: 786.3322, знайдено: 786.3312.

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідрокси-2-морфолінопропіл)аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту і гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 25 мМ $NH_4HCO_3$ вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{23}H_{26}N_7O_4S_2$: 528.1487, знайдено: 528.1489.

Приклад 108: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3,4-дигідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 350 мг продукту Синтезу 3h (0,57 ммоль, 1 екв.) і 235 мг продукту Синтезу 4a (0,57 ммоль, 1 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 490 мг (87 %) цільового продукту.

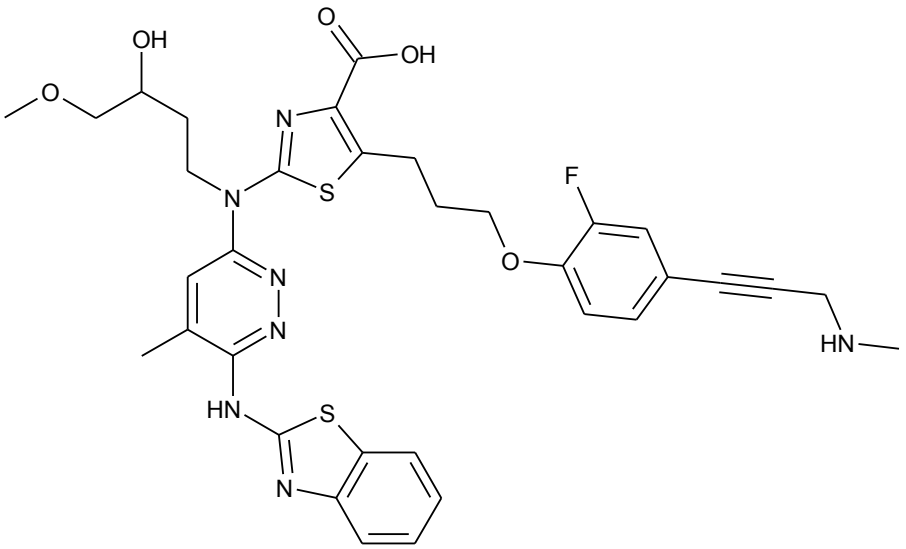
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1h), 7.68 (s, 1h), 7.47 (d, 1h), 7.44 (td, 1h), 7.32 (brd., 1H), 7.25 (td, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.49/4.33 (m+m, 2H), 4.20 (br., 2H), 4.17 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.04/3.63 (dd+dd, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.84 (br., 3H), 2.45 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.37/1.24 (s+s, 6H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 129.1, 127.2, 123.5, 123.2, 119.3, 117.5, 115.5, 112.0, 108.6, 73.7, 72.8, 68.9, 68.4, 66.7, 51.9, 44.4, 38.5, 33.8, 30.9, 28.5, 27.3/26.0, 23.3, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{48}H_{63}FN_7O_8S_2Si$: 976.3927, знайдено: 976.3916.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3,4-дигідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{35}FN_7O_5S_2$: 692.2120, знайдено: 692.2114.

Приклад 109: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідрокси-4-метоксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксибутил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, виходячи з 320 мг продукту Синтезу 3l (0,46 ммоль, 1 екв.) і 188 мг продукту Синтезу 4a (0.46 ммоль, 1 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 415 мг (84 %) цільового продукту.

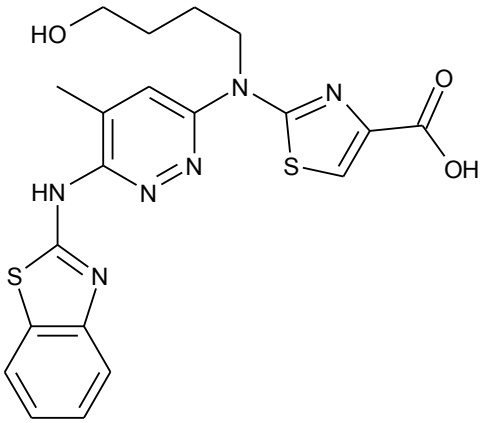
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1h), 7.55 (s, 1h), 7.47 (d, 1h), 7.44 (td, 1h), 7.32 (brd., 1H), 7.25 (td, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.49/4.37 (m+m, 2H), 4.20 (br., 2H), 4.14 (t, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 2.84 (br., 3H), 2.45 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.90/1.79 (m+m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.08/0.06 (s/s, 6H), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 129.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 117.3, 115.5, 112.0, 76.6, 72.8, 69.6, 68.4, 66.7, 58.8, 51.9, 44.2, 38.5, 33.8, 31.8, 30.9, 28.5, 26.3, 23.1, 17.8, 17.8, -1.0, -4.1/-4.5; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{52}H_{75}FN_7O_8S_2Si_2$: 1064.4636, знайдено: 1064.4629.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідрокси-4-метоксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{37}FN_7O_5S_2$: 706.2276, знайдено: 706.2285.

Приклад 110: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідроксибутил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбоксилату та 4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутан-1-олу як вихідних речовин і здійснюючи реакцію в ТГФ за к. т. протягом 1 год., отримували 3,38 г (98 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.09 (s, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 1.69 (qn, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (qn, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 161.9, 160.9, 153.1, 141.0, 124.8, 83.7, 62.5, 52.4, 47, 30.0, 28.1, 26.3, 24.5, 18.3, -4.9; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{20}H_{37}N_2O_5SSi$: 445.2192 знайдено: 445.2193.

Стадія B: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого карбамату, отримували 2,0 г (80 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.79 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.22 (q, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 168.7, 162.0, 142.6, 116.9, 62.7, 52.0, 44.7, 30.2, 26.3, 25.6, -4.8; IR: 2929, 1732; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{15}H_{29}N_2O_3SSi$: 345.1668 знайдено: 345.1652.

Стадія C: метил 2-[4-[трет-бутил(диметил)силиіл]оксибутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4a як підходящого галогеніду, отримували 451 мг (73 %) цільового продукту.

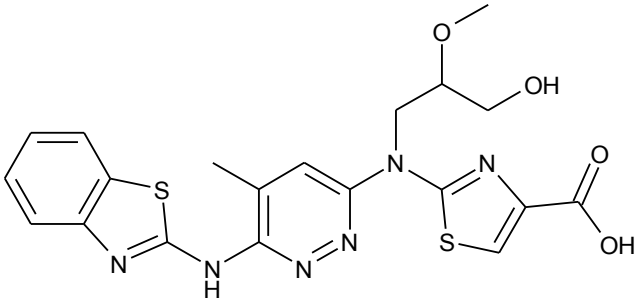
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.98 (s, 1H), 7.84 (dm, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.62 (t, 2h), 2.46 (s, 3h), 1.76 (m, 2h), 1.53 (m, 2h), 0.92 (m, 2h), 0.80 (s, 9H), -0.01 (s, 6h), -0.10 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 127.2, 123.5, 123.2, 123.1, 117.7, 112.0, 72.9, 66.7, 62.5, 52.2, 47.2, 29.7, 26.2, 23.8, 17.8, 17.8, -1.0, -4.9; IR: 2951, 1732; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{51}N_6O_4S_2Si_2$: 715.2952 знайдено: 715.2963.

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідроксибутил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту і гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 25 мМ $NH_4HCO_3$ вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{20}H_{21}N_6O_3S_2$: 457.1117, знайдено: 457.1108.

Приклад 111: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідрокси-2-метоксипропіл)аміно]тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-метоксипропіл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбоксилату та продукту Синтезу 2j як вихідних речовин і здійснюючи реакцію в ТГФ за к. т. протягом 1 год., отримували 683 г (88 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.09 (s, 1h), 4.22 (dd, 1h), 4.06 (dd, 1h), 3.79 (s, 3h), 3.71-3.55 (m, 3h), 3.29 (s, 3h), 1.52 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 3h), 0.00 (s, 3h).

Стадія B: метил 2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-метоксипропіл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого карбамату, отримували 514 мг (кільк.) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.80 (t, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.66

(dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.41 (m. 1H), 3.39 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3h), 0.03 (s, 3h); РХ-МС-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{15}H_{29}N_2O_4SSi$: 361, знайдено: 361.

Стадія C: метил 2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-метоксипропіл]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4a як підходящого галогеніду, отримували 313 мг (70 %) цільового продукту.

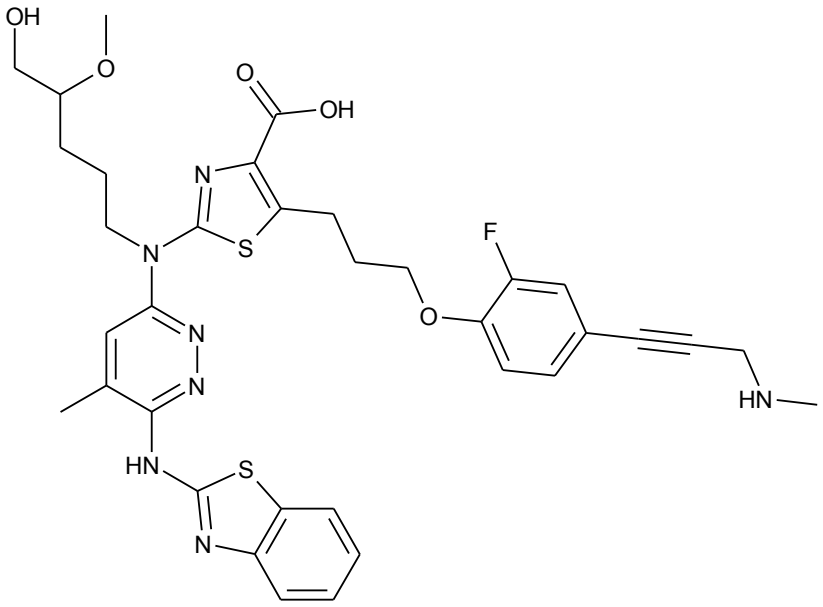
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.26 (tm, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.53 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 3.81 (s, 3h), 3.78 (m, 2h), 3.75-3.65 (m, 3h), 3.29 (s, 3h), 2.44 (s, 3h), 0.92 (t, 2h), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 3h), 0.04 (s, 3h), -0.12 (s, 9H).

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідрокси-2-метоксипропіл)аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{20}H_{21}N_6O_4S_2$: 473.1066 знайдено: 473.1063.

Приклад 112: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(5-гідрокси-4-метоксипентил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксипентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 12 г продукту Синтезу 3f (13 ммоль) і 6,30 г продукту Синтезу 4a (15,6 ммоль) як підходящого галогеніду, отримували 14 г (83 %) цільового продукту.

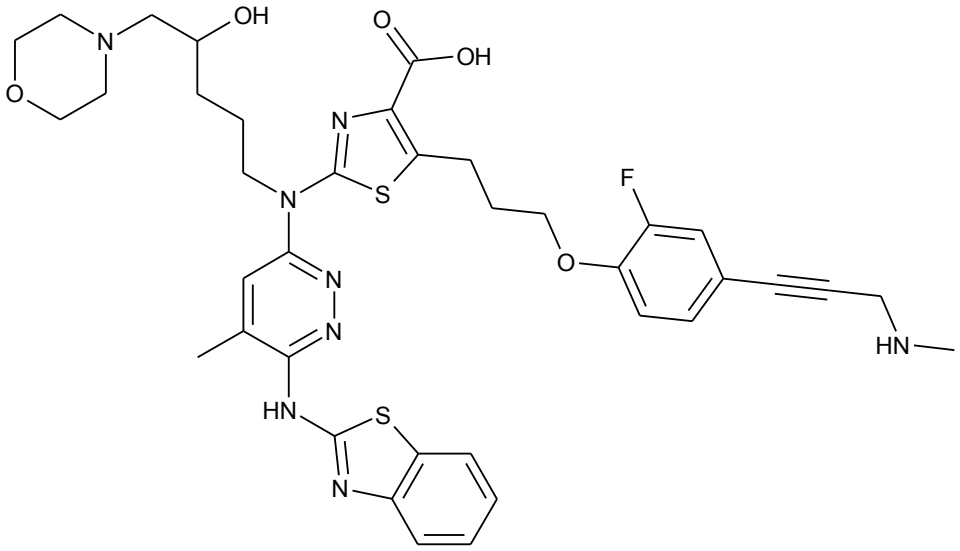
Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(5-гідрокси-4-метоксипентил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.91 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.39 (td, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.21 (td, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.47 (s, 2h), 3.41/3.36 (DD+dd, 2h), 3.28 (s, 3h), 3.26 (t, 2h), 3.20 (m, 1h), 2.46 (s, 3h), 2.31 (s, 3h), 2.13 (m, 2h), 1.72 (m, 2h), 1.57/1.49 (m+m, 2h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 128.9, 126.6, 122.6, 122.3, 119.1, 118.3, 116.9, 115.5, 81.4, 68.5, 62.7, 57.1, 47.0, 40.2, 35.2, 31.0, 28.2, 23.3, 23.1, 17.8 МСВР-Epi (m

/ z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{35}H_{39}FN_7O_5S_2$: 720.2433, знайдено: 720.2437.

Приклад 113: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідрокси-5-морфолінопентил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-5-морфолінопентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

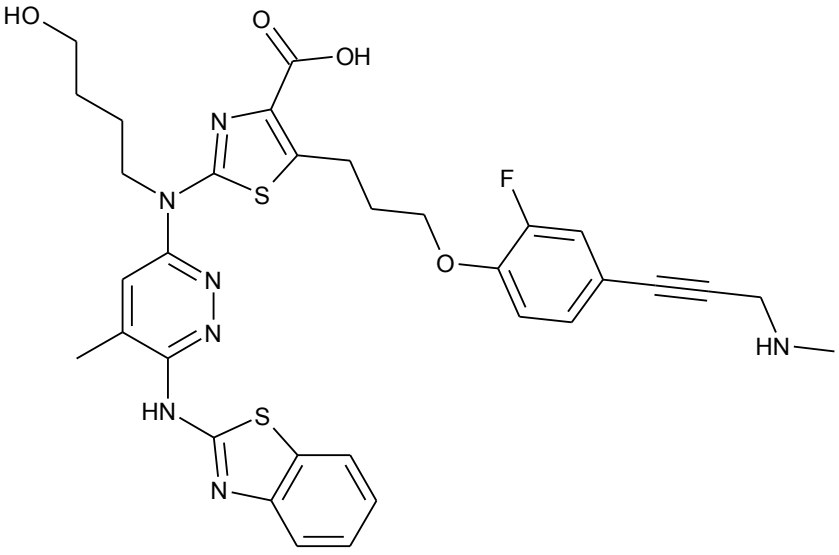
Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, починаючи з продукту Синтезу 5а і морфоліну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

Стадія В: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідрокси-5-морфолінопентил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії А як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{38}H_{44}FN_8O_5S_2$: 775.2855, знайдено: 775.2851.

Приклад 114: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(4-гідроксибутил)аміно)-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]фенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

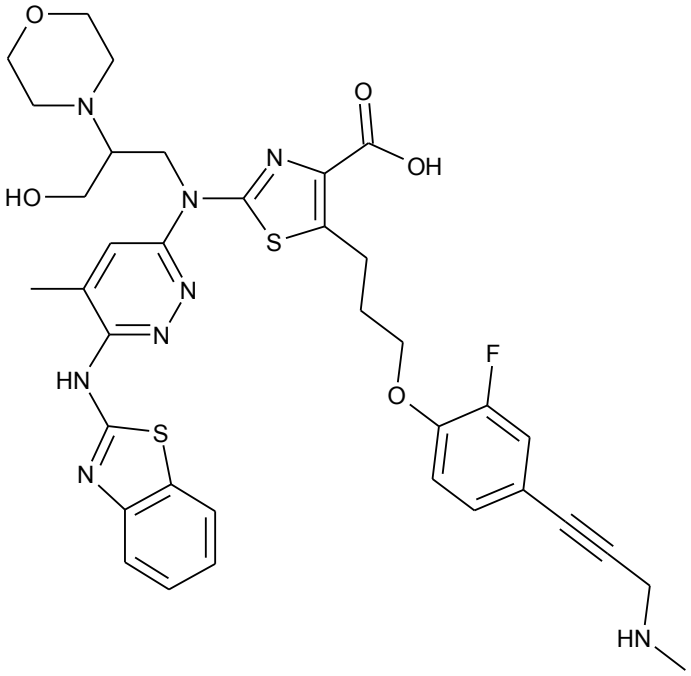


Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з підходящого

складного метилового ефіру з Синтезу 5c, Стадія A, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{35}FN_7O_4S_2$: 676.2170, знайдено: 676.2177.

Приклад 115: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідрокси-2-морфолінопропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксипропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-морфолінопропіл]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 390 мг продукту Синтезу 3R (0,59 ммоль, 1 екв.) і 216 мг продукту Синтезу 4a (0.59 ммоль, 1 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 500 мг (83 %) цільового продукту.

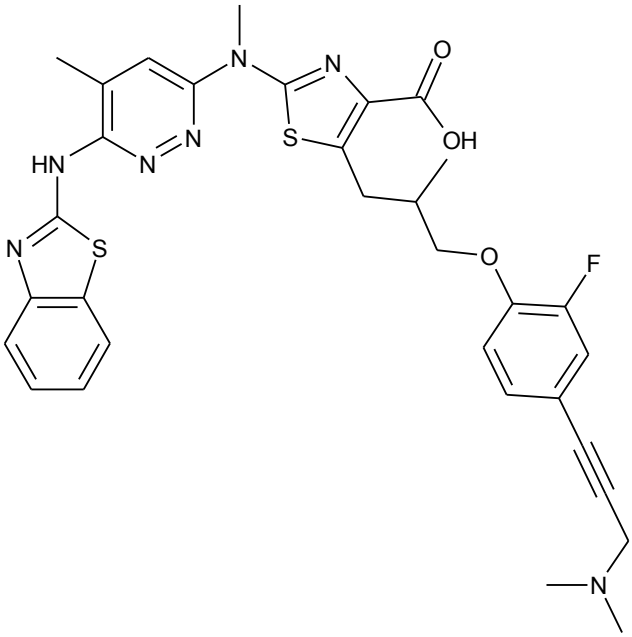
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (dm, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (brd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (brd, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.88/5.85 (d+d, 2H), 4.66/4.19 (dd+dd, 2H), 4.20 (brs, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.82/3.77 (dd+dd, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.29/3.26 (m+m, 2H), 3.28/3.18 (m+m, 4H), 2.95 (m, 1H), 2.89/2.39 (m+m, 4H), 2.84 (brs, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. д. 163.1, 157.4, 156.8/151.5, 141.2, 134.6, 129.0, 127.2, 123.4, 123.1, 119.2, 118.3, 115.4, 111.9, 85.1, 82.2, 72.7, 68.3, 67.3, 66.6, 64.1, 60.9, 51.8, 50.1, 45.9, 38.5, 33.7, 30.9, 28.4, 26.2, 23.0, 17.9, 17.7, -1.1, -5.2; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{54}H_{78}FN_8O_8S_2Si_2$: 1105.4901, знайдено: 1105.4896.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідрокси-2-морфолінопропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксипропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{36}H_{40}FN_8O_5S_2$: 747.2542, знайдено: 747.2531.

Приклад 116: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метилпропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-(2-метил-3-оксопропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 11b (1,2 г, 1,89 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (20 мл) додавали 2-метил-2-пропен-1-ол (0,48 мл, 5,66 ммоль, 3 екв.), N,N-дициклогексилметиламін (0,81 мл, 3,78 ммоль, 2 екв.) і 2-(ди-трет-бутилфосфіно)-1-феніл-1H-пірол (54,3 мг, 0,19 ммоль, 0,1 екв.). Суміш барботували азотом (10 хв) і додавали тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (86,4 мг, 0,09 ммоль, 0,05 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C в закупореній колбі протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 40 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої олії (779 мг, 1,24 ммоль, 66 %).

РХ/МС ($C_{29}H_{38}N_6O_4SiS_2$) 627 $[M+H]^+$; RT 2.86 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 9.67 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1h), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 3.77 (s, 3h), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.49 (DD, j=14.4, 6.7 Гц, 1H), 3.16 (dd, j=14.4, 7.6 Гц, 1h), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.44 (d, 3h), 1.31 (t, 3h), 1.08 (d, 3h), 0.95 - 0.88 (m, 2h), -0.12 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-(3-гідрокси-2-метилпропіл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (779 мг, 1,24 ммоль, 1 екв.) у метанолі (20 мл), охолодженому до 0 °C, додавали борогідрид натрію (51,7 мг, 1,37 ммоль, 1,1 екв.), і суміш перемішували протягом 20 хв. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої піни (336 мг, 0,53 ммоль, 43 %).

РХ/МС ($C_{29}H_{40}N_6O_4SiS_2$) 629 $[M+H]^+$; RT 2.74 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.87-7.83 (m, 1H), 7.66 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.49-7.40 (m, 2h), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.62 (t, J=5.2 Гц, 1h), 4.27 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75-3.66 (m, 3h), 3.42-3.26 (m, 2H), 3.13 (dd, j=14.2, 6.0 Гц, 1h), 2.96 (dd, J=14.2, 8.5 Гц, 1H), 2.45 (d, j=1.0 Гц, 3H), 1.95-1.83 (m, 1h), 1.31 (t, 3h), 0.95 - 0.89 (m, 2h), 0.88 (d, 3h), -0.11 (s, 9H).

Стадія C: етил 5-(3-йод-2-метилпропіл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії B (469 мг, 0,75 ммоль, 1 екв.) у 6: 1 суміші діетиловий ефір /

ацетонітрил (21 мл) додавали йод (284 мг, 1,12 ммоль, 1,5 екв.), трифенілфосфін (293 мг, 1,12 ммоль, 1,5 екв.) та імідазол (0,07 мл, 1,12 ммоль, 1,5 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 16 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і 10 % водним розчином тіосульфату натрію, і органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 30 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої олії (523 мг, 0,71 ммоль, 95 %).

РХ/МС ($C_{29}H_{39}IN_6O_3SiS_2$) 739 $[M+H]^+$; RT 3.23 (PXMC-V-C)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.87-7.81 (m, 1H), 7.67 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.52-7.40 (m, 2h), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.78 (s, 3H), 3.75-3.67 (m, 2h), 3.48 - 3.37 (m, 1h), 3.35-3.27 (m, 1h), 3.17-3.03 (m, 2h), 2.45 (d, j=1.0 Гц, 3h), 1.94 - 1.78 (m, 1h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3H), 0.97 (d, j=6.5 Гц, 3h), 0.95-0.87 (m, 2h), -0.13 (s, 9H).

Стадія D: етил 5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метилпропіл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії C (523 мг, 0,71 ммоль, 1 екв.) у диметилформаміді (20 мл) додавали продукт Синтезу 6b (178 мг, 0,92 ммоль, 1,3 екв.) і карбонат цезію (692 мг, 2,12 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 80 °C протягом 3 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і соляним розчином, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої олії (257 мг, 0,32 ммоль, 45 %).

РХ/МС ($C_{40}H_{50}FN_7O_4SiS_2$) 804 $[M+H]^+$; RT 2.66 (PXMC-V-C)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.66 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.33-7.10 (m, 4H), 5.85 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.77 (s, 3h), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 1h), 3.17 - 3.05 (m, 1h), 2.44 (d, j=1.0 Гц, 3H), 2.37-2.24 (m, 1h), 2.18 (s, 6h), 1.29 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.04 (d, j=6.7 Гц, 3H), 0.96 - 0.85 (m, 2H), -0.12 (s, 9H).

Стадія E: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метилпропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії D (257 мг, 0,32 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (15 мл) додавали етилендіамін (64 мкл, 0,96 ммоль, 3 екв.) з подальшим додаванням TBAF (1M в тетрагідрофурані; 0,96 мл, 0,96 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 60 °C протягом 18 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (110 мг, 0,16 ммоль, 51 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{36}FN_7O_3S_2$) 674 $[M+H]^+$; RT 2.11 (PXMC-V-C)

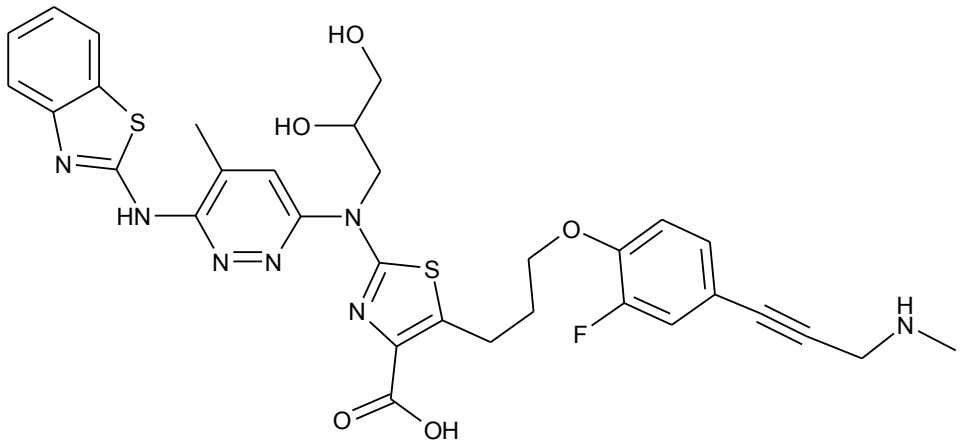
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.55 (BR s, 1H), 7.92 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Гц, 1h), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.31 (dd, J=11.9, 1.9 Гц, 1H), 7.27-7.17 (m, 2h), 7.15 (t, j=8.6 Гц, 1h), 4.26 (Q, 2h), 4.08-3.95 (m, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.38 (s, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 1h), 3.18 - 3.07 (m, 1h), 2.47 (D, J=1.0 Гц, 3h), 2.40 - 2.27 (m, 1h), 2.20 (s, 6h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.05 (d, j=6.7 Гц, 3h).

Стадія F: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метилпропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії E (110 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (15 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (68,5 мг, 1,63 ммоль, 10 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розтирали з водою (5 мл), фільтрували, промивали водою та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (91,2 мг, 0,14 ммоль, 87 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{32}H_{33}FN_7O_3S_2$: 646.2065, знайдено: 646.2091.

Приклад 117: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-інил]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 280 мг продукту Синтезу 3o (0,47 ммоль, 1 екв.) і 193 мг продукту Синтезу 4a (0,47 ммоль, 1 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 400 мг (88 %) цільового продукту.

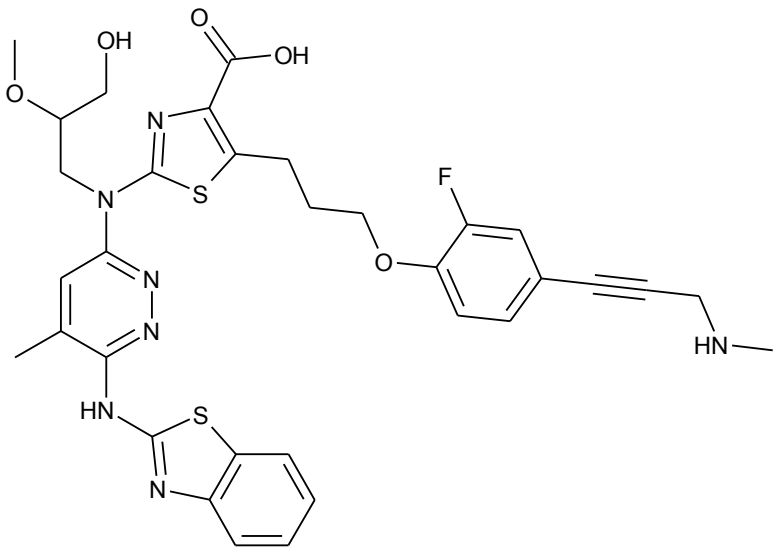
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1h), 7.80 (s, 1h), 7.47 (d, 1h), 7.44 (td, 1h), 7.32 (brd., 1H), 7.26 (td, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.20 (br., 2H), 4.15 (t, 2H), 4.07/3.83 (dd+dd, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.84 (br., 3H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.27/1.20 (s+s, 6H), 0.92 (t, 2H), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 127.2, 123.2, 123.2, 119.3, 118.9, 115.5, 112.0, 109.2, 74.0, 72.8, 68.4, 66.9, 66.7, 52.0, 49.6, 38.5, 33.8, 30.9, 28.5, 26.6/25.7, 23.1, 17.8, 17.7, -1.0; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{47}H_{61}FN_7O_8S_2Si$: 962.3771, знайдено: 962.3767.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(2,3,-дигідроксипропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{32}H_{33}FN_7O_5S_2$: 678.1963, знайдено: 678.1965.

Приклад 118: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідрокси-2-метоксипропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-

фторфенокси]пропіл]-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-метоксипропіл]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 400 мг продукту Синтезу 3q (0,59 ммоль, 1 екв.) і 240 мг продукту Синтезу 4a (0,59 ммоль, 1 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 534 мг (86 %) цільового продукту.

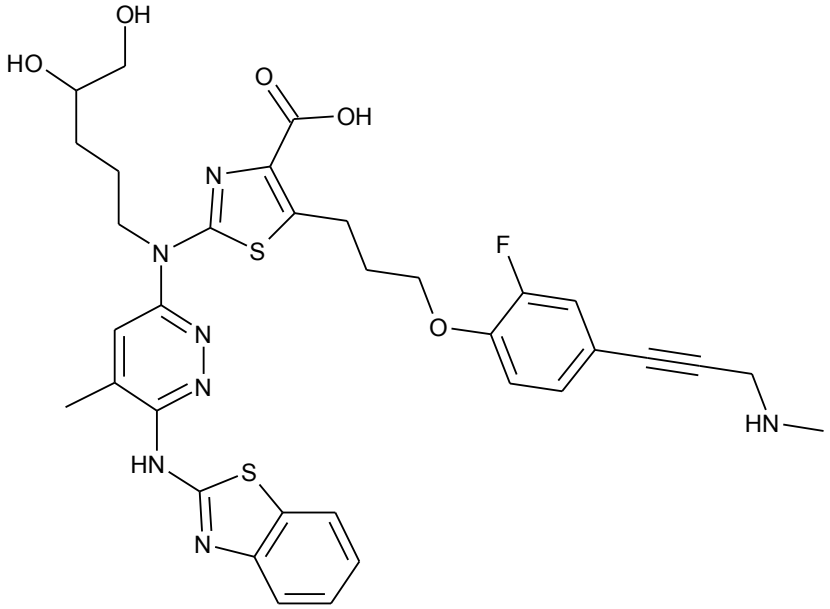
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (dm, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (brd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.88/5.85 (d+d, 2H), 4.48/4.35 (DD+dd, 2h), 4.20 (BRS, 2H), 4.15 (t, 2h), 3.77/3.66 (DD+dd, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (m, 2h), 3.27 (m, 2h), 3.23 (s, 3h), 2.84 (BRS, 3H), 2.42 (s, 3h), 2.12 (m, 2h), 1.40 (s, 9H), 0.92 (m, 2h), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 3h), 0.03 (s, 3h), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 118.6, 115.5, 112.0, 79.4, 72.8, 68.4, 66.7, 63.1, 58.2, 51.8, 48.4, 38.3, 33.7, 30.9, 28.4, 26.2, 23.0, 18.0, 17.7, -1.6, -5.1, -5.1; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{51}H_{73}FN_7O_8S_2Si_2$: 1050.4479, знайдено: 1050.4469.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідрокси-2-метоксипропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{35}FN_7O_5S_2$: 692.2120, знайдено: 692.2117.

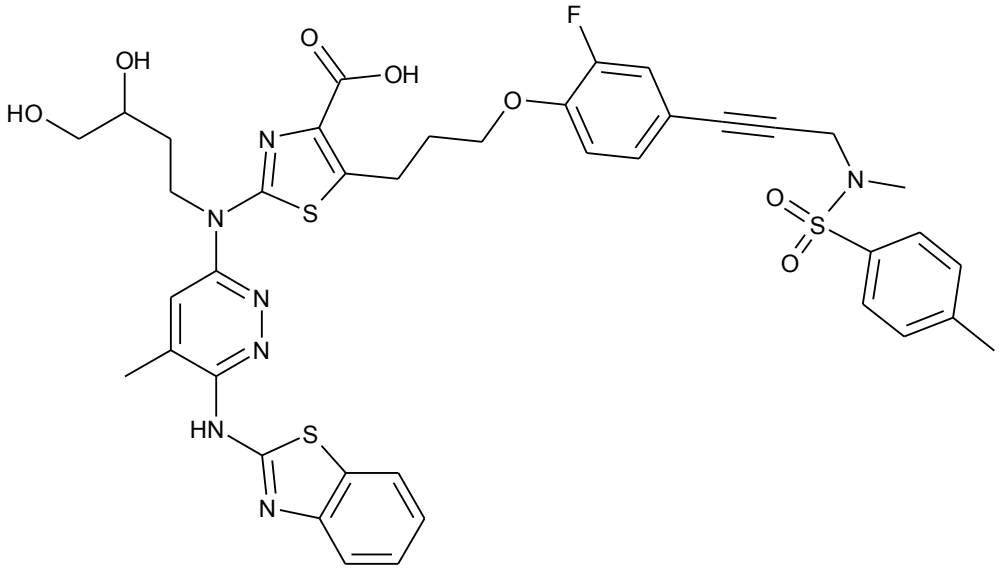
Приклад 119: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4,5-дигідроксипентил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота




Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту Синтезу 5a, Стадії A, як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{37}FN_7O_5S_2$: 706.2276, знайдено: 706.2274.

Приклад 120: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3,4-дигідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-[метил(п-толілсульфоніл) аміно]проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-[метил(п-толілсульфоніл)аміно]проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

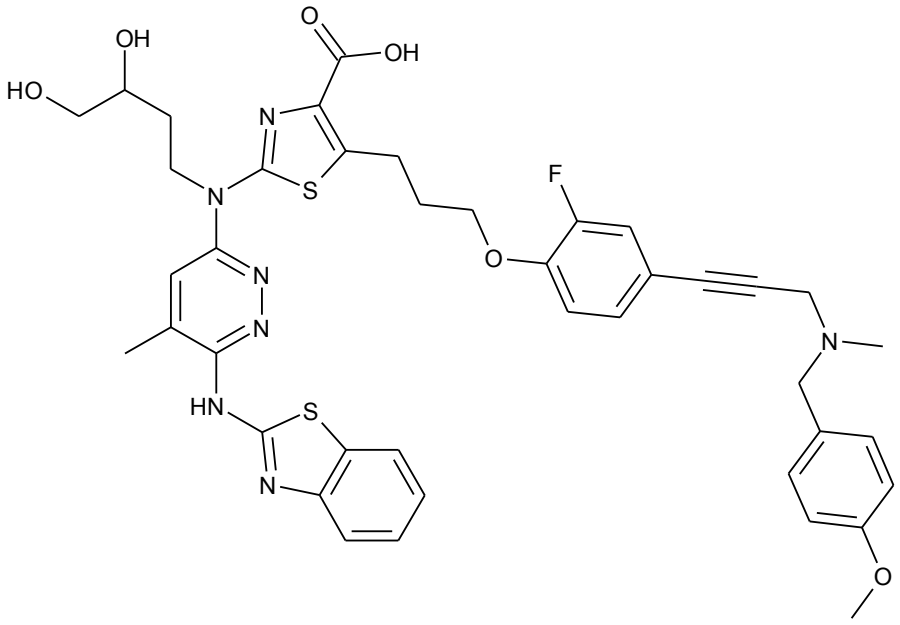
Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 470 мг продукту Синтезу 3k (0,71 ммоль, 1 екв.) і 290 мг продукту Синтезу 4a (0,71 ммоль, 1 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 660 мг (90 %) цільового продукту.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3,4-дигідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-[метил(п-толілсульфоніл) аміно]проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{40}H_{41}FN_7O_7S_3$: 846.2208, знайдено: 846.2201.

Приклад 121: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3,4-дигідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-[(4-метоксифеніл)метилметиламіно]проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-[(4-метоксифеніл)метилметиламіно]проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

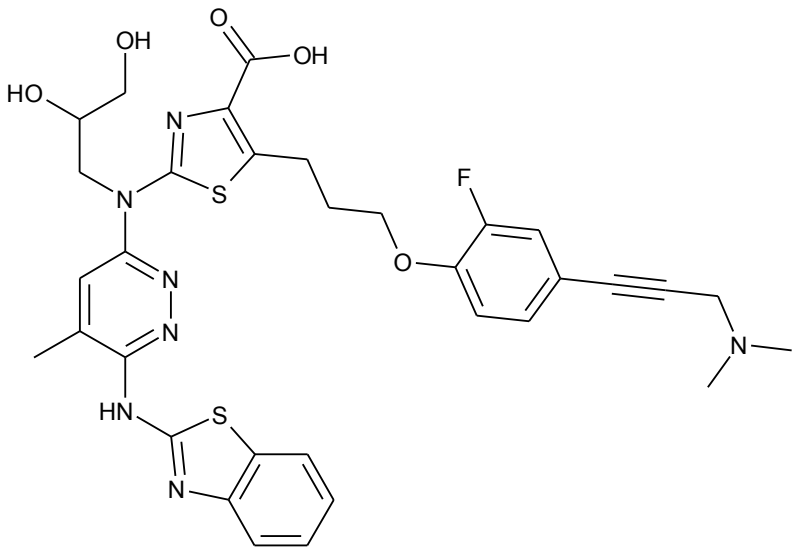
Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 625 мг продукту Синтезу 3j (1 ммоль, 1 екв.) і 407 мг продукту Синтезу 4a (1 ммоль, 1 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 550 мг (55 %) цільового продукту.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3,4-дигідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-[(4-метоксифеніл)метилметиламіно]проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{41}H_{43}FN_7O_6S_2$: 812.2695, знайдено: 812.2674.

Приклад 122: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 380 мг продукту Синтезу 3p (0,75 ммоль, 1 екв.) і 306 мг продукту Синтезу 4a (0,75 ммоль, 1 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 480 мг (72 %) цільового продукту.

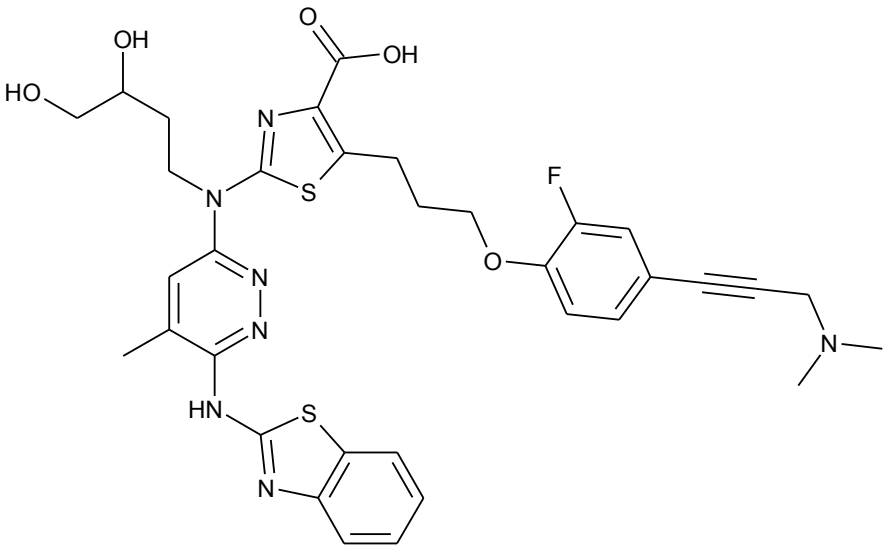
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (dm, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.57/4.53 (m+m, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.15 (t, 2h), 4.07/3.83 (DD+dd, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.71 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.27 (m, 2h), 2.43 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.13 (m, 2h), 1.27 (s, 3h), 1.20 (s, 3h), 0.92 (m, 2h), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 163.1, 157.6, 156.8/151.7, 141.5, 137.6, 134.9, 128.9, 127.1, 123.4, 123.2, 119.2, 118.8, 115.4, 111.9, 85.1, 84.1, 73.9, 72.7, 68.3, 66.9, 66.6, 51.9, 49.6, 48.1, 44.2, 30.9, 26.6, 25.6, 23.0, 17.8, 17.7, -1.0; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{43}H_{55}FN_7O_6S_2Si$: 876.3403, знайдено: 876.3408.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{35}FN_7O_5S_2$: 692.2120, знайдено: 692.2117.

Приклад 123: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3,4-дигідроксибутил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

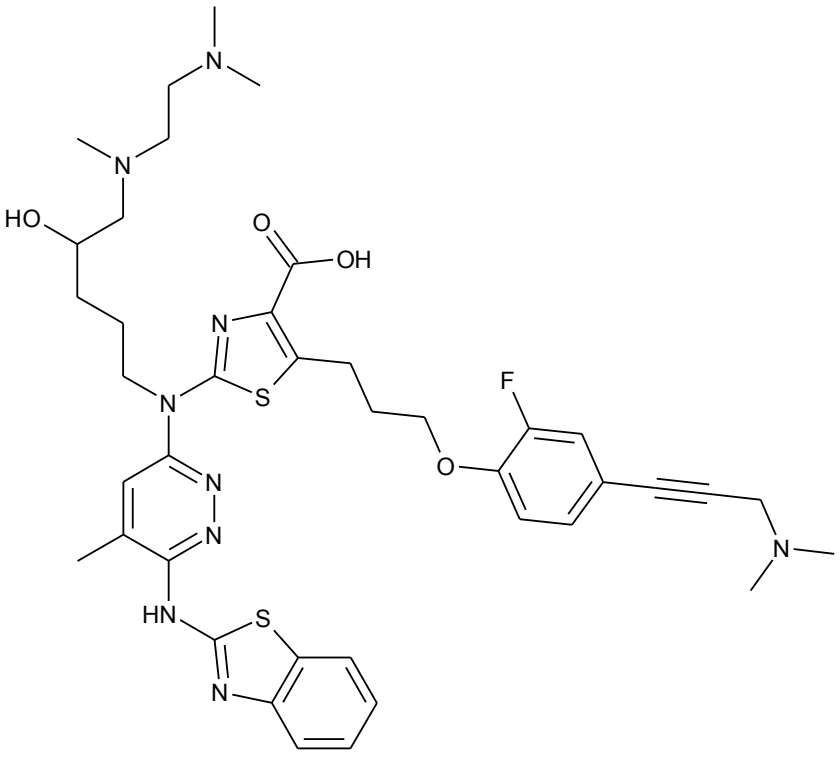
Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 350 мг продукту Синтезу 3і (0,67 ммоль, 1 екв.) і 275 мг продукту Синтезу 4а (0,67 ммоль, 1 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 510 мг (85 %) цільового продукту.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3,4-дигідроксибутил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{37}FN_7O_5S_2$: 706.2276, знайдено: 706.2270.

Приклад 124: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-(диметиламіно)етилметиламіно]-4-гідроксипентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[[4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-5-[2-(диметиламіно)етилметиламіно]пентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

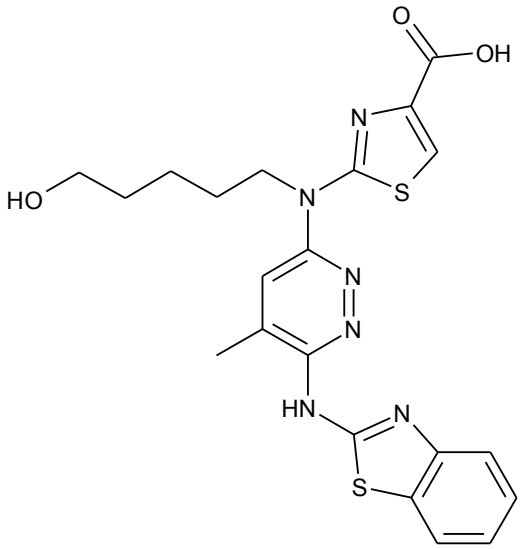
Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, починаючи з продукту Синтезу 5b і N,N',N'-триметилетан-1,2-діаміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-(диметиламіно)етилметиламіно]-4-гідроксипентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{40}H_{51}FN_9O_4S_2$: 804.3484, знайдено: 804.3487.

Приклад 125: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(5-гідроксипентил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипентил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбоксилату та 5-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипентан-1-олу як вихідних речовин і здійснюючи реакцію в ТГФ за к. т. протягом 2 год., отримували 565 мг (82 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.08 (s, 1h), 4.05 (t, 2H), 3.79 (s, 3h), 3.56 (t, 2h), 1.65 (m, 2h), 1.52 (s, 9H), 1.48 (m, 2h), 1.31 (m, 2h), 0.83 (s, 9H), -0.02 (s, 6h).

Стадія B: метил 2-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипентиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого карбамату, отримували 484 мг (113 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.78 (t, 1h), 7.50 (s, 1H), 3.57 (t, 2h), 3.73 (s, 3h), 3.20 (q, 2h), 1.59-1.42 (m, 4h), 1.40-1.29 (m, 2h), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6h).

Стадія C: метил 2-[5-[трет-бутил(диметил)силиіл]оксипентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4a як підходящого галогеніду, отримували 535 мг (61 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.25 (dt, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.45 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.04 (s, 6H), -0.11 (s, 9H).

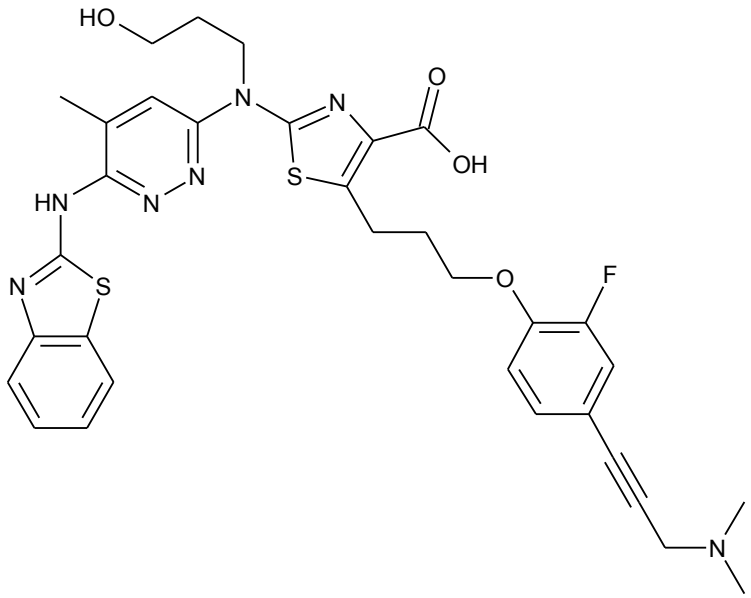
Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(5-гідроксипентил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту і гідролізу з подальшим повторним

очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 25 мМ $NH_4HCO_3$ вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{21}H_{23}N_6O_3S_2$: 471.1273, знайдено: 471.1271.

Приклад 126: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідроксипропіл)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 3-бром-6-хлор-2-оксогексаноат

До 2 г етил 6-хлор-2-оксогексаноату (10,4 ммоль, 1 екв.) в 20 мл $CCl_4$ краплинами додавали 0,6 мл брому (11,5 ммоль, 1,1 екв.), і суміш перемішували за к. т. протягом 1 год. Потім суміш виливали в 50 мл 1 М водного розчину $Na_2S_2O_3$ і екстрагували 2 × 50 мл етилацетату, і об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили, концентрували та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи петролейний ефір і EtOAc як елюенти з отриманням 2,05 г (73 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 5.25 (dd, 1H), 4.30 (q, 2H), 3.71 (t, 2H), 2.21-1.80 (m, 4H), 1.29 (t, 3H); ГХ/МС-EI: $[M]^+$ = 270.

Стадія B: 3-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропан-1-амін

До 8,25 г 3-амінопропан-1-олу (110 ммоль, 1 екв.), 23 мл N,N-діетилетанаміну (170 ммоль, 1,5 екв.) і 30 мг імідазолу (0,44 ммоль, 0,004 екв.) у 200 мл ДХМ додавали 18,2 г трет-бутилдиметилсилілхлориду (150 ммоль, 1,4 екв.), і суміш перемішували за к. т. протягом 15 год. Потім реакційну суміш виливали в 250 мл води та екстрагували за допомогою 2 × 200 мл ДХМ, об'єднані органічні шари промивали 50 мл води та 50 мл соляного розчину, сушили та концентрували з отриманням 20,9 г (100 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 3.60 (t, 2h), 2.55 (t, 2h), 1.50 (quint, 2h), 0.80 (s, 9H), 0.10 (s, 6h); IR: 3000-2900, 1100, 830-770.

Стадія C: 3-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропілтіосечовина

До 5,3 г 9-флуоренілметоксикарбонілізотіоціанату (18,9 ммоль, 1 екв.) і 6,4 мл DIPEA (37.6 ммоль, 2 екв.) у 50 мл ДХМ додавали краплинами розчин 3,5 г продукту зі Стадії B (18,5 ммоль, 1 екв.) в 10 мл ДХМ, і суміш перемішували за к. т. протягом 2 год. Після концентрування сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи петролейний ефір і EtOAc як елюенти з отриманням 3,87 г (80 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.49 (brs, 1h), 6.83 (brs, 1h), 7.21 (s, 1h), 3.57 (t, 2h), 3.34/3.02 (m, 2h), 1.61 (m, 2h), 0.83 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H); IR: 3275, 1619.

Стадія D: етил 2-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіламіно]-5-(3-хлорпропіл)тіазол-4-карбоксилат

Розчин 7,4 г продукту зі Стадії C (29,7 ммоль, 1 екв.), 8,1 г продукту зі Стадії A (30 ммоль, 1 екв.) та 8,2 мл N,N-діетилетанаміну (59,4 ммоль, 2 екв.) у 206 мл етанолу нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 год. Після концентрування сирий залишок вносили в ДХМ, промивали водою, сушили, концентрували та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи петролейний ефір і EtOAc як елюенти з отриманням 10,1 г (81 %)

цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.56 (t, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.62 (2T, 4H), 3.18 (q, 2H), 3.06 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); IR: 3197, 1716, 1586.

Стадія E: етил 2-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіл-(6-хлорпіридазин-3-іл)аміно]-5-(3-хлорпропіл)тіазол-4-карбоксилат

До 10 г продукту зі Стадії D (23,7 ммоль, 1 екв.) і 5,8 г 3,6-дихлор-4-метилпіридазину (35,6 ммоль, 1,5 екв.) в 120 мл ТГФ порціями додавали 2,1 г гідриду натрію (52,1 ммоль, 2,2 екв.) за 50 °C. Охолоджену суміш виливали на лід і екстрагували 2 × 200 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили, концентрували тп очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи петролейний ефір і EtOAc як елюенти з отриманням 4,3 г (32 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.76 (s, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.26 (q, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.19 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.29 (t, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ir: 1704, 1592, 1195, 1095+1066, 649.

Стадія F: етил 2-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіл-(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)аміно]-5-(3-йодпропіл)тіазол-4-карбоксилат

Суміш 4,6 г продукту зі Стадії E (8,42 ммоль, 1 екв.) і 12,6 г йодиду натрію (84,2 ммоль, 10 екв.) у 58 мл ацетону витримували за 60 °C протягом 18 год. Після концентрування залишок вносили в етилацетат, промивали водою та соляним розчином, сушили та концентрували з отриманням цільового продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.78 (s, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.29 (q, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 3.17 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

Стадія G: етил 2-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіл-(6-хлор-5-метилпіридазин-3-іл)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Суміш 800 мг продукту зі Стадії F (1,25 ммоль, 1 екв.), 821 мг карбонату цезію (2,5 ммоль, 2 екв.) і 290 мг продукту Синтезу 6b (1,5 ммоль, 1,2 екв.) в 6 мл MeCN нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Після розведення суміші за допомогою 100 мл етилацетату, органічний шар промивали 50 мл води та 50 мл соляного розчину, сушили, концентрували й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи ДХМ і MeOH (що містить 7 н. $NH_3$) як елюенти з отриманням 500 мг (57 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.77 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 6h), 2.10 (m, 2h), 1.89 (m, 2h), 1.27 (t, 3h), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6h); ir: 3600-3100, 2237, 1716, 835, 777.

Стадія H: етил 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідроксипропіл)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Суміш 100 мг продукту зі Стадії G (0,142 ммоль, 1 екв.), 28 мг 1,3-бензотіазол-2-аміну (0,185 ммоль, 1,3 екв.), 10 мг 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену (0,017 ммоль, 0,12 екв.), 8 мг тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (8,52 мкмоль, 0,06 екв.) і 72 мкл DIPEA (0,426 ммоль, 3 екв.) у 0,7 мл N-метил-2-піролідону витримували за 120 °C протягом 18 год. Потім суміш виливали в 50 мл ДХМ, органічний шар промивали 10 мл води та 10 мл насиченого водного розчину хлориду літію, сушили, концентрували йочищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи ДХМ і MeOH (що містить 7 н. $NH_3$) як елюенти з отриманням 40 мг (40 %) цільового продукту.

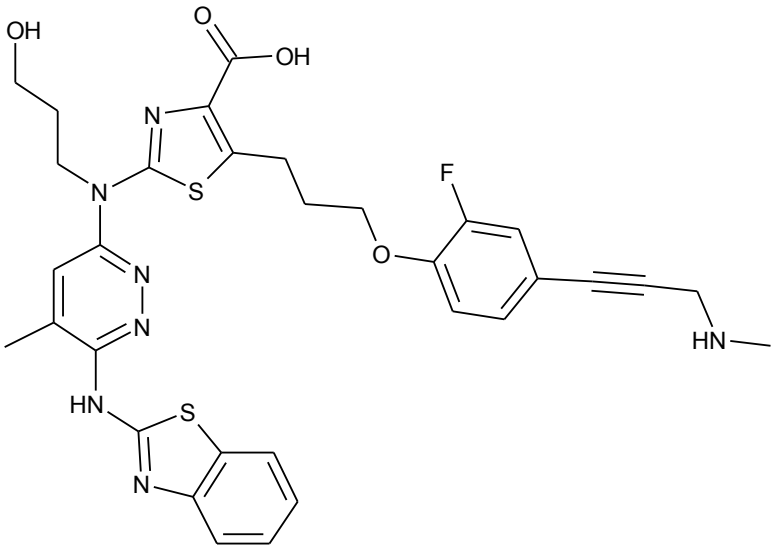
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 11.54 (brs, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1h), 7.16 (t, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.41 (t, 2h), 4.25 (Q, 2h), 4.16 (t, 2h), 3.48 (Q, 2h), 3.39 (s, 2h), 3.27 (t, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.2 (s, 6h), 2.13 (m, 2H), 1.87 (m, 2h), 1.29 (t, 3H); ir: 3414, 3400-2200, 1709, 1602, 1149/1087.

Стадія I:2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідроксипропіл)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Суміш продукту зі стадії H і $LiOH_2O$ (4 екв.) в 1,4-діоксані та воді перемішували за к. т. протягом 3 год. Після додавання додаткового 1 екв. $LiOH{\times}H_2O$ у воді, реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 18 год. Після повільного додавання 2 н. розчину HCl реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (0,2 M $NH_4CO_3$ у суміші вода: MeCN) з отриманням цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{35}FN_7O_4S_2$: 676.2170 знайдено: 676.2169.

Приклад 127: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідроксипропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіл-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, виходячи з 300 мг продукту Синтезу 3n (0,46 ммоль, 1 екв.) і 187 мг продукту Синтезу 4a (0.46 ммоль, 1 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 395 мг (83 %) цільового продукту.

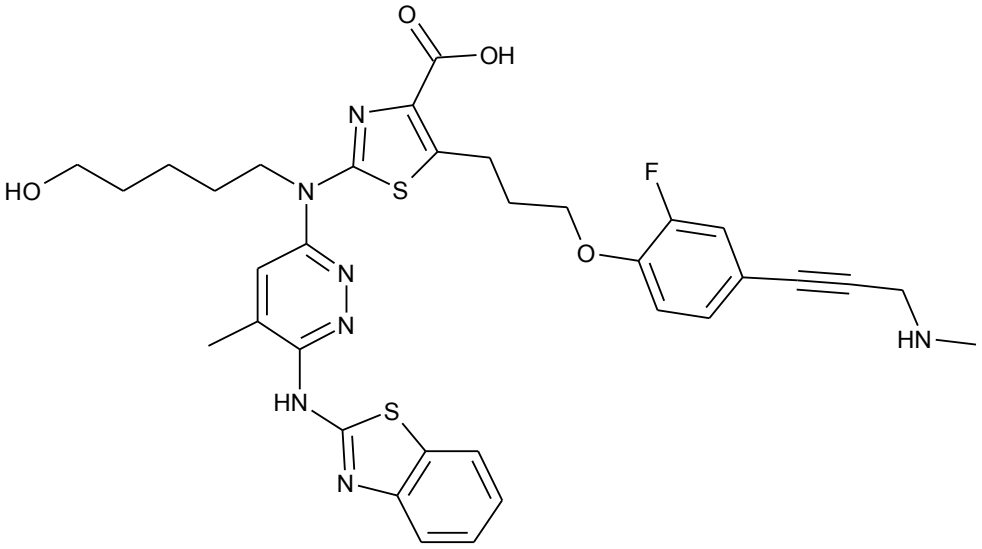
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.82 (dd, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.20 (s, 2h), 4.14 (t, 2h), 3.76 (s, 3h), 3.70 (t, 2h), 3.70 (t, 2h), 3.25 (t, 2h), 2.84 (s, 3h), 2.42 (s, 3h), 2.11 (m, 2h), 1.91 (m, 2h), 1.40 (s, 9H), 0.91 (t, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6h), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 162.2, 147.5, 137.6, 129.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 117.5, 115.4, 112.0, 79.7, 72.8, 68.4, 66.7, 60.5, 51.9, 44.6, 38.1, 33.8, 30.9, 30.4, 28.6, 26.3, 23.1, 17.9, 17.8, -0.9, -5.0; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{50}H_{71}FN_7O_7S_2Si_2$: 1020.4373, знайдено: 1020.4365.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідроксипропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{32}H_{33}FN_7O_4S_2$: 662.2014, знайдено: 662.2016.

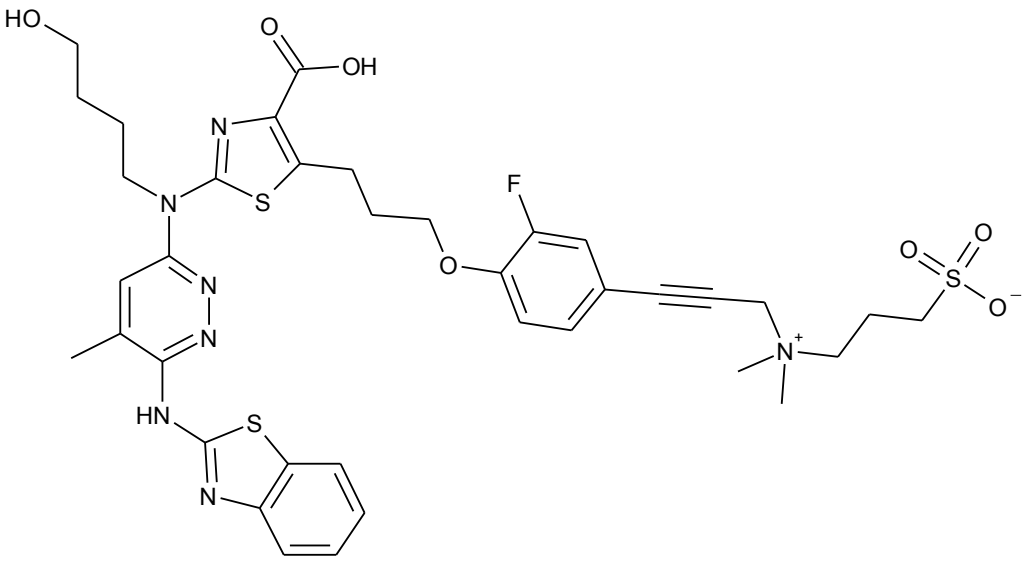
Приклад 128: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(5-гідроксипрентил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з підходящого складного метилового ефіру з Синтезу 5e, Стадія A, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{37}FN_7O_4S_2$: 690.2327, знайдено: 690.2318.

Приклад 130: 3-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідроксибутил)аміно]-4-карбокситіазол-5-іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-інілдиметиламоніо]пропан-1-сульфонат



Стадія A: 3-[3-[4-[3-[2-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-4-метоксикарбонілтіазол-5-іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-інілдиметиламоніо]пропан-1-сульфонат

До суспензії 660 мг продукту Синтезу 5d, Стадія A (0,7 ммоль, 1 екв.), в 5 мл сухого ацетонітрилу у вигляді однієї порції додавали 257 мг оксатіолан 2,2-діоксиду (2,1 ммоль, 3 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували протягом ночі за к. т. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії з отриманням 550 мг (75 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.83-7.20 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.60 (t, 2h), 3.57 (t, 2h), 3.25 (t, 2h), 3.12 (s, 6h), 2.52 (t, 2h), 2.42 (s, 3h), 2.12 (m, 2h), 2.12 (m, 2h), 2.05 (m, 2h), 1.73 (m, 2h), 0.90 (t, 2h), 0.78 (s, 9H), -0.03 (s, 6h), -0.13 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 163.2, 148.5, 137.5, 129.8, 120.0, 117.5, 115.3, 89.6, 72.8, 68.5, 66.7, 63.1, 62.5, 54.6, 51.9, 50.3, 48.2, 46.5, 31.0, 29.7, 26.2, 23.7, 23.2, 19.6, 17.9, 17.7, -1.0, -4.9; MCBP-Epi (m / z): $[M+2H]^{2+}$,

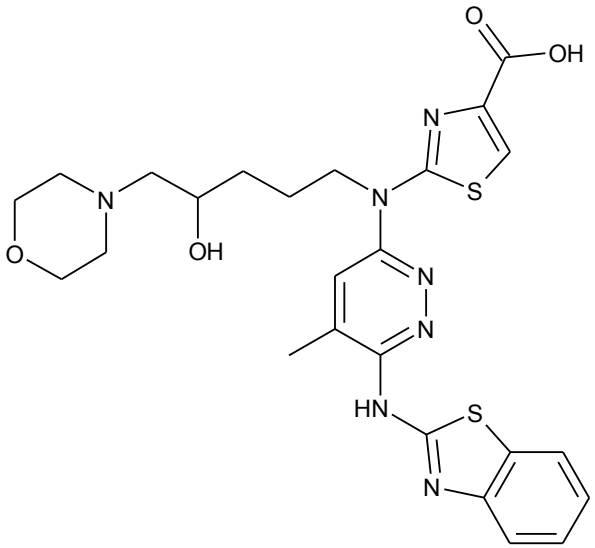
розраховано для $C_{50}H_{74}FN_7O_8S_3Si_2$: 535.7136, знайдено: 535.7136.

Стадія B: 3-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідроксибутил)аміно]-4-карбокситіазол-5-іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-інілдиметиламоніо]пропан-1-сульфонат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{37}H_{43}FN_7O_7S_3$: 812.2365, знайдено: 812.2357.

Приклад 131: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідрокси-5-морфолінопентил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-морфолінопентил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з 639 мг метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбоксилату (2,47 ммоль, 1,5 екв.) і 500 мг продукту Синтезу 2e (1,65 ммоль, 1 екв.) як підходящого спирту, отримували 730 мг (81 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.08 (s, 1h), 4.09-4.03 (m, 2h), 3.79 (s+m, 4h), 3.51 (t, 4h), 2.39-2.28 (m, 4h), 2.21 (ddd, 2h). 1.85-1.73 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.53 (s+m, 10H), 1.39-1.28 (m, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) 160.3, 140.6, 124.2, 71.2, 68.9, 66.2, 64.7, 59.8, 54.2, 51.8, 46.8, 32.3, 27.6, 25.7, 23.2, 21.8, 21.5, 20.8, 17.7, 14.1, -4.3, -4.9; PX-MC-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{25}H_{46}N_3O_6SSi$: 544.3, знайдено: 544.3.

Стадія B: метил 2-[[4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-морфолінопентил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з 304 мг продукту зі Стадії A (0,56 ммоль) як підходящого карбамату, отримували 231 мл (93 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.81 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.79 (brs, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.53 (t, 4H), 3.21 (q, 2H), 2.42-2.23 (m, 4H), 2.23 (ddd, 2H), 1.69-1.34 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 3h), 0.03 (s, 3h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) 168.3, 161.6, 142.2, 116.3, 66.2, 65.2, 59.8, 54.3, 51.5, 44.5, 32.7, 25.8, 24.5, 17.8, -4.2, -4.8; PX-MC-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{20}H_{38}N_3O_4SSi$: 444.2, знайдено: 444.3.

Стадія C: метил 2-[[4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-морфолінопентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 231 мг продукту зі Стадії B (0,52 ммоль, 1 екв.) і 315 мг продукту Синтезу 4a (0,77 ммоль, 1,5 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 344 мг (81 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.97 (s, 1H), 7.85-7.23 (4H), 7.69 (s, 1H), 5.86 (d, 2H), 4.49 (t, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.50-2.13 (8H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.83-1.73 (m+m, 2H), 1.56-1.41 (m+m, 2H), 0.91 (t, 2h), 0.75 (s, 9H), 0.01-(-0.05) (s+S, 6H), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 162.3, 160.8, 157.6, 155.3, 123.1, 117.9, 72.9, 69.0, 66.7, 65.4,

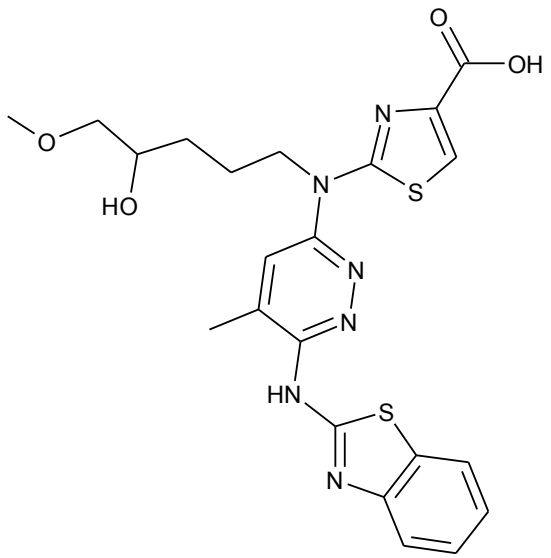
52.3, 47.1, 32.4, 26.2, 22.9, 17.9, 17.8, -1.0, -3.8, -4.5; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{38}H_{60}N_7O_5S_2Si_2$: 814.3630, знайдено: 814.3629.

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідрокси-5-морфолінопентил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 25 мМ $NH_4HCO_3$ у суміші вода:MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{25}H_{30}N_7O_4S_2$: 556.1795, знайдено: 556.1807.

Приклад 132: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідрокси-5-метоксипентил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-(5-метокси-4-триізопропілсилілоксипентил)аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з 284 мг метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбоксилату (1,10 ммоль, 1,1 екв.) і 291 мг продукту Синтезу 2c (1,00 ммоль, 1 екв.) як підходящого спирту, отримували 456 мг (86 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.08 (s, 1H), 4.07 (dt, 2H), 3.89 (qv, 1H), 3.79 (s 3h), 3.27 (dd, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.73 (qv, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.50-1.38 (m, 2H), 0.96 (s, 21h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 161.4, 160.3, 140.6, 124.2, 75.7, 70.5, 58.4, 51.9, 46.8, 31.2, 22.5, 17.89, 17.87, 11.9; PX-MC-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{25}H_{47}N_2O_6SSi$: 531.3, знайдено: 531.4.

Стадія B: метил 2-[(5-метокси-4-триізопропілсилілоксипентил)аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з 444 мг продукту зі Стадії A (0,84 ммоль) як підходящого карбамату, отримували 334 мл (93 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.82 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.91 (t, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (d, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.21 (q, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.01 (m, 21h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 162.0, 116.9, 76.7, 71.2, 58.9, 52.0, 45.0, 32.2, 24.4; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{20}H_{39}N_2O_4SSi$: 431.2394, знайдено: 431.2392.

Стадія C: метил 2-[(5-метокси-4-триізопропілсилілоксипентил)-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовувати Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, виходячи з 324 мг продукту зі Стадії B (0,75 ммоль, 1 екв.) і 337 мг продукту Синтезу 4a (0,83 ммоль, 1,1 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 540 мг (90 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.97 (s, 1H), 7.85-7.22 (4H), 7.68 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.26 (d, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.44 (s, 3h), 1.79 (m, 2h), 1.53 (m, 2H), 0.91 (t, 2h), 0.91 (m, 21h), -0.13 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 162.3, 160.7, 123.1, 117.7, 76.4, 73.0, 71.0, 66.7, 58.8, 52.2, 47.2, 31.4, 22.5, 18.3, 12.3, 17.8, 17.8, -1.0 MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{38}H_{61}N_6O_5S_2Si_2$: 801.3678, знайдено: 801.3671.

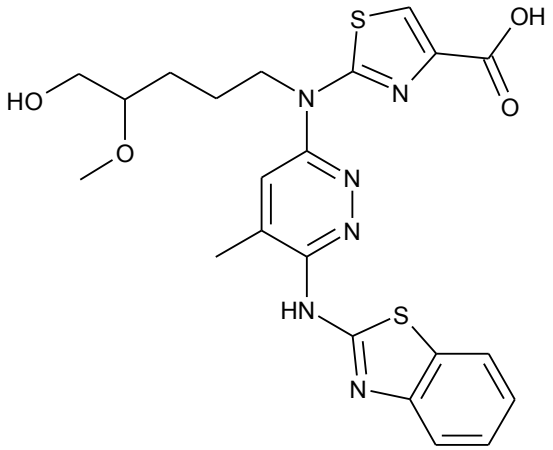
Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідрокси-5-

метоксипентил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 25 мМ $NH_4HCO_3$ у суміші вода:MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{22}H_{25}N_6O_4S_2$: 501.1373, знайдено: 501.136.

Приклад 133: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(5-гідрокси-4-метоксипентил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксипентил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з 571 мг метил 2-(трет- бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбоксилату (2,21 ммоль, 1,1 екв.) і 500 мг продукту Синтезу 2b (2,01, 1 екв.) як підходящого спирту, отримували 818 мг (83 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.08 (s, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (ddd, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.49-1.33 (m, 2h), 0.82 (s, 9H), -0.01 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 161.4, 160.4, 140.6, 124.3, 80.4, 63.6, 56.9, 51.9, 46.8, 27.4, 27.6, 25.7, 23.4, 17.9-5.5; PX-MC-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{22}H_{41}N_2O_6SSi$: 489.2, знайдено: 489.3.

Стадія B: метил 2-[[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксипентил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з 306 мг продукту зі Стадії A (0,63 ммоль) як підходящого карбамату, отримували 234 мл (96 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.80 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.24-3.15 (m, 3H), 1.64-1.34 (m, 4H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 168.3, 161.6, 142.1, 116.4, 80.7, 64.3, 57.0, 51.6, 44.5, 25.8, 24.6, 17.9, -5.4; PX-MC-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{17}H_{33}N_2O_4SSi$: 389.2, знайдено: 389.3.

Стадія C: метил 2-[[5-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-4-метоксипентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 224 мг продукту зі Стадії B (0,58 ммоль, 1 екв.) і 349 мг продукту Синтезу 4a (0,86 ммоль, 1,5 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 357 мг (82 %) цільового продукту.

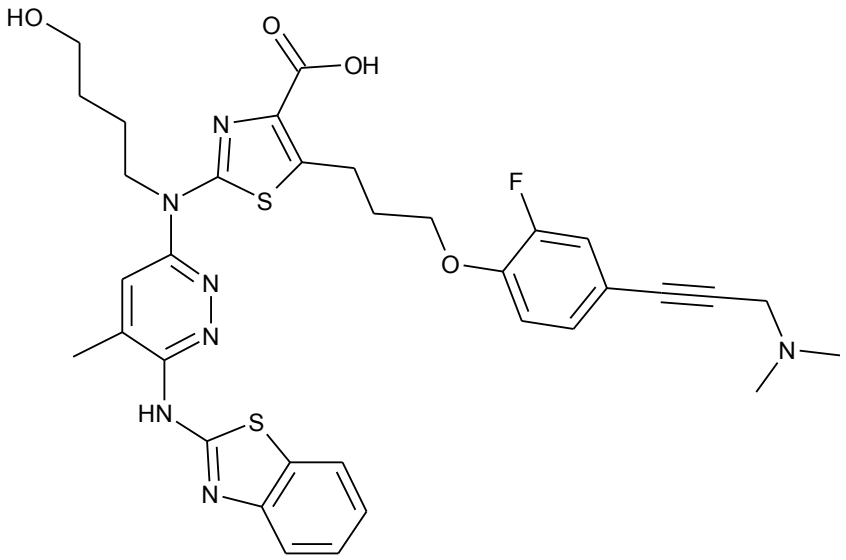
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.98 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.25 (td, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.46 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.56-3.51 (DD+dd, 2H), 3.29 (s, 3h), 3.22 (m, 1h), 2.45 (s, 3h), 1.76 (m, 2h), 1.54-1.47 (m+m, 2h), 0.91 (t, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.04 (s, 6h), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 162.3, 127.2, 123.4, 123.2, 123.1, 117.6, 112.0, 80.9, 72.9, 66.7, 64.2, 57.3, 52.2, 47.4, 28.1, 26.2, 23.3, 17.9, 17.8, -1.0, -5.1; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{35}H_{55}N_6O_5S_2Si_2$: 759.3208, знайдено: 759.3212.

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(5-гідрокси-4-метоксипентил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 25 мМ $NH_4HCO_3$ у суміші вода:MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{22}H_{25}N_6O_4S_2$: 501.1373, знайдено: 501.1366.

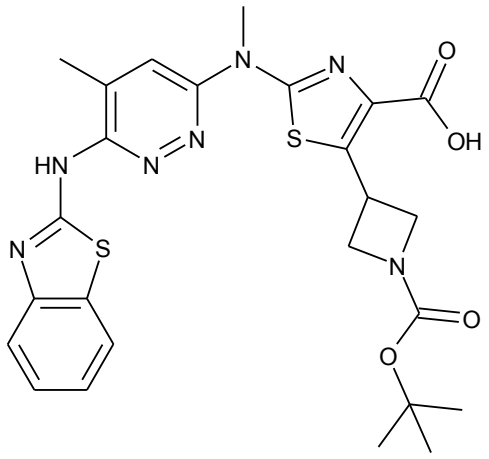
Приклад 134: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідроксибутил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з підходящого складного метилового ефіру з Синтезу 5d, Стадія A, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{37}FN_7O_4S_2$: 690.2327, знайдено: 690.2347.

Приклад 135: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{1-[(трет-бутокси)карбоніл]азетидин-3-іл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{1-[(трет-бутокси)карбоніл]азетидин-3-іл}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5l, Стадія A (122 мг, 0,17 ммоль, 1 екв.), у тетрагідрофурані (6 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1M у тетрагідрофурані; 0,24 мл, 1,38 ммоль, 8 екв.), і суміш нагрівали за 50 °C протягом 13 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, і органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (138 мг, 0,07 ммоль, 38 %).

PX/MC ($C_{27}H_{31}N_7O_4S_2$) 582 $[M+H]^+$; RT 1.26 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.05 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.81 - 7.61 (m, 2H), 7.50-7.33

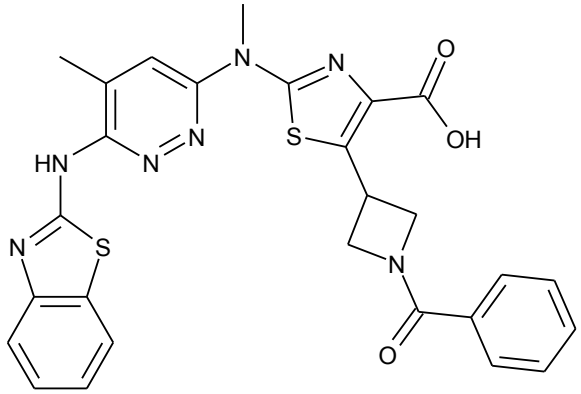
(m, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 1H), 4.65-4.53 (m, 1H), 4.37 (t, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.98 - 3.84 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.31 (t, 3H).

Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{1-[(трет-бутокси)карбоніл]азетидин-3-іл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії A (38 мг, 0,07 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали 2M водний розчин гідроксиду натрію (0,5 мл, 1 ммоль, 15 екв.), і суміш нагрівали аз 100 °C протягом 30 хв. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (21,4 мг, 0,04 ммоль, 59 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{25}H_{26}N_7O_4S_2$: 552.1493, знайдено: 552.1511.

Приклад 136: 5-(1-бензоїлазетидин-3-іл)-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-(1-бензоїлазетидин-3-іл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5l (29,6 мг, 0,05 ммоль, 1 екв.) і бензоїлхлориду (6,74 мкл, 0,06 ммоль, 1,2 екв.) у дихлорметані (3 мл) додавали триетиламін (0,01 мл, 0,1 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3,5 год. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 85 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді безкольорової склоподібної речовини (32 мг, 0,04 ммоль, 92 %).

РХ/МС ($C_{35}H_{41}N_7O_4SiS_2$) 716 $[M+H]^+$; RT 1.59 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86 (dd, J=7.6, 1.1 Гц, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 3H), 7.58 - 7.39 (m, 5H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 1h), 4.65 - 4.54 (m, 1H) 4.46 - 4.34 (m, 1h), 4.29 (q, j=7.1 Гц, 2h), 4.22 - 4.10 (m, 1h), 3.79 (s, 3h), 3.76 - 3.67 (m, 2h), 2.47 (d, j=1.0 Гц, 3H), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.97 - 0.88 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-(1-бензоїлазетидин-3-іл)-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (32 мг, 0,04 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,45 мл, 6,05 ммоль, 135 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 5 год. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, і органічну фазу промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (17,5 мг, 0,03 ммоль, 67 %).

РХ/МС ($C_{29}H_{27}N_7O_3S_2$) 586 $[M+H]^+$; RT 1.30 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.94 (br s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 3H), 7.60 - 7.44 (m, 4H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.76 - 4.67 (m, 1h), 4.66 - 4.57 (m, 1h), 4.43 - 4.34 (m, 1h), 4.29 (Q, 2h), 4.21 - 4.11 (m, 1h), 3.79 (s, 3h), 2.47 (s, 3h),)H 1.32 (t, J=7.1 Гц, 3h).

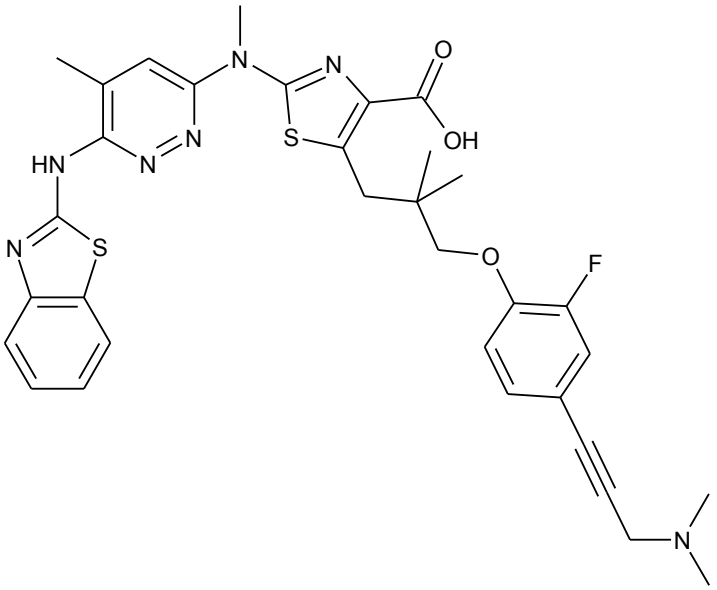
Стадія C: 5-(1-бензоїлазетидин-3-іл)-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-

іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (17,5 мг, 0,03 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали 2M водний розчин гідроксиду натрію (0,5 мл, 1 ммоль, 33,5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та очищали за допомогою звернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу у воді з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (16 мг, 0,03 ммоль, 96 %) [у вигляді солі натрію].

MCBP-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{27}H_{22}N_7O_3S_2$: 556.1231, знайдено: 556.1260.

Приклад 137: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2,2-диметилпропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2,2-диметилпропіл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 3zc (8 мг, 0,02 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (2 мл) додавали продукт Синтезу 4a (9,76 мг, 0,02 ммоль, 1,3 екв.), ксантфос (2,14 мг, 3,69 мкмоль, 0,2 екв.), карбонат цезію (18 мг, 0,06 ммоль, 3 екв.) та N,N-діізопропілетиламіну (9,64 мкл, 0,06 ммоль, 3 екв.). Суміш барботували азотом (10 хв), потім додавали трис(дибензиліденацетон) дипаладію(0) (1,69 мг, 0,1 екв.), і суміш нагрівали за 120 °C протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і соляним розчином, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-6 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (15 мг, 0,02 ммоль, 100 %).

PX/MC ($C_{40}H_{50}FN_7O_4SiS_2$) 804 $[M+H]^+$; RT 2.65 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.83 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.67 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2h), 7.35-7.23 (m, 2h), 7.22-7.13 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.79-3.75 (m, 5h), 3.75 - 3.67 (m, 2h), 2.45 (s, 3h), 2.15 (s, 6h), 1.05 (s, 6h), 0.96 - 0.88 (m, 2h), -0.11(s, 9H).

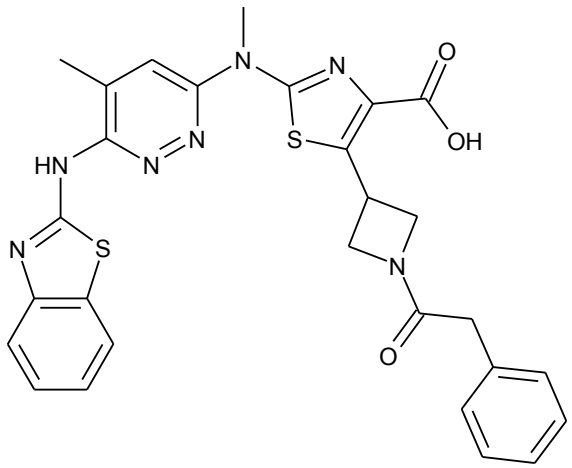
Стадія B: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2,2-диметилпропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії A (60 мг, 0,07 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (6 мл) додавали етилендіамін (15 мкл, 0,22 ммоль, 3 екв.) і фторид тетрабутиламонію (1M в тетрагідрофурані, 224 мкл, 0,22 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 70 °C протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі та сирий продукт очищали за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу у воді з отриманням твердої речовини, яку розтирали з

діетиловим ефіром, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (13,1 мг, 0,02 ммоль, 27 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{35}FN_7O_3S_2$: 660.2221, знайдено: 660.2264.

Приклад 138: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(2-фенілацетил)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-[1-(2-фенілацетил)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5I (105 мг, 0,17 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (6 мл) додавали триетиламін (0,05 мл, 0,34 ммоль, 2 екв.) і фенілацетилхлорид (0,03 мл, 0,21 ммоль, 1,2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, потім промивали водою та соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої піни (66 мг, 0,09 ммоль, 53 %).

PX/MC ($C_{36}H_{43}N_7O_4SiS_2$) 730 $[M+H]^+$; RT 1.45 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.85 (dd, J=7.8, 1.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 5H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.74 - 4.58 (m, 2h), 4.39 (t, j=9.1 Гц, 1h), 4.29 (Q, J=7.1 Гц, 2h), 4.23 (DD, J=8.1, 5.8 Гц, 1h), 3.96 (DD, j=9.7, 6.1 Гц, 1h), 3.79 (s, 3h), 3.77 - 3.68 (m, 2h), 3.51 (d, j=2.1 Гц, 2H), 2.47 (d, j=1.0 Гц, 3H), 1.32 (T, J=7.1 Гц, 3H), 0.98 - 0.87 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(2-фенілацетил)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (66 мг, 0,09 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1 мл, 13,4 ммоль, 148 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (39 мг, 0,07 ммоль, 72 %).

PX/MC ($C_{30}H_{29}N_7O_3S_2$) 600 $[M+H]^+$; RT 1.33 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.07 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.72 (br s+s, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 7.27 - 7.18 (m, 1h), 4.75 - 4.57 (m, 2h), 4.40 (t, J=9.1 Гц, 1h), 4.30 (q, j=7.1 Гц, 2h), 4.24 (dd, J=8.1, 5.9 Гц, 1h), 3.96 (dd, j=9.7, 6.1 Гц, 1h), 3.79 (s, 3h), 3.52 (s, 2h), 1.33 (t, j=7.1 Гц, 3h).

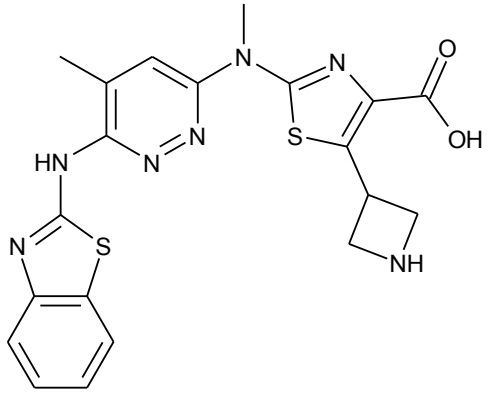
Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(2-фенілацетил)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (39 мг, 0,07 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл) додавали 2M водний розчин гідроксиду натрію (1 мл, 2 ммоль, 30,8 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним

холодильником протягом 1,5 год. Розчинник видаляли у вакуумі та сирий продукт очищали за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу у воді з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (28,7 мг, 0,05 ммоль, 77 %) [у вигляді натрієвої солі].

MCBP-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{28}H_{24}N_7O_3S_2$: 570.1388, знайдено: 570.1423.

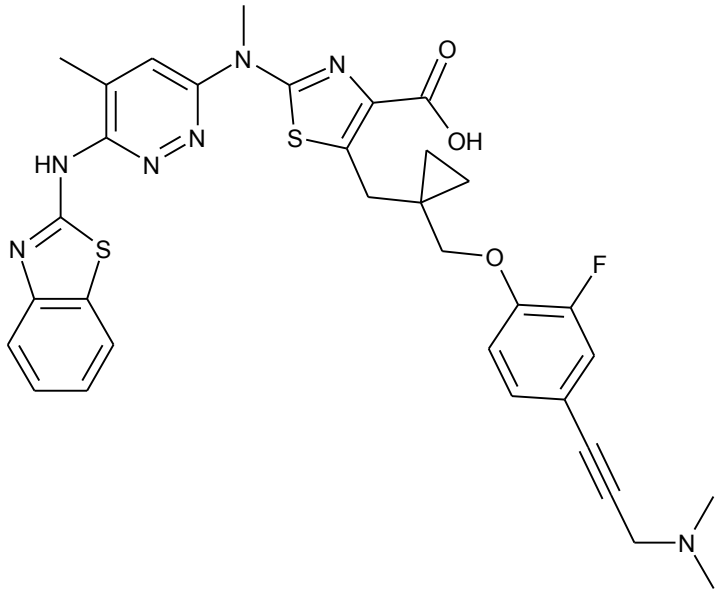
Приклад 139: 5-(азетидин-3-іл)-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Під час отримання сполуки Прикладу 138, Стадія C, 5-(азетидин-3-іл)-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4- карбоксилат натрію (7,5 мг, 0,02 ммоль, 25 %) виділяли як побічний продукт [у вигляді натрієвої солі].

MCBP-EPI (m / z) $[M-H]^-$, розраховано для $C_{20}H_{18}N_7O_2S_2$: 452.0969, знайдено: 452.0977.

Приклад 140: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{[1-({4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}метил)циклопропіл]метил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-{[1-({4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}метил)циклопропіл]метил}-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 3zd (84 мг, 0,19 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (6 мл) додавали продукт Синтезу 4a (103 мг, 0,25 ммоль, 1,3 екв.), ксантфос (22,5 мг, 0,04 ммоль, 0,2 екв.), карбонат цезію (190 мг, 0,58 ммоль, 3 екв.) та N,N-діізопропілетиламін (102 мкл, 0,58 ммоль, 3 екв.). Суміш барботували азотом (10 хв), потім додавали тріс(дибензиліденацетон)

дипаладію(0) (17,8 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.), і суміш нагрівали за 120 °С протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і соляним розчином, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (98 мг, 0,12 ммоль, 63 %).

РХ/МС ($C_{40}H_{48}FN_7O_4SiS_2$) 802 $[M+H]^+$; RT 2.63 (РХМС-V-C)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.87-7.80 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.7 Гц, 1h), 5.87 (s, 2H), 3.83 (s, 2h), 3.76 (s, 3H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.39 (s, 2h), 3.36 (s, 2h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.18 (s, 6h), 0.97-0.88 (m, 2H), 0.78-0.65 (m, 4h), -0.10 (s, 9H).

Стадія В: метил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{[1-({4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}метил)циклопропіл]метил}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії А (98 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (6 мл) додавали етилендіамін (24,5 мкл, 0,37 ммоль, 3 екв.) і фторид тетрабутиламонію (1М в тетрагідрофурані; 224 мкл, 0,37 мл, 0,37 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 70 °С протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між водою і 9: 1 сумішшю дихлорметан / метанол, і органічну фазу відокремлювали і сушили (ПТФЕ-фазорозділювач), і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (5,01 мг, 0,01 ммоль, 6 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{34}FN_7O_3S_2$) 672 $[M+H]^+$; RT 2.04 (РХМС-V-C)

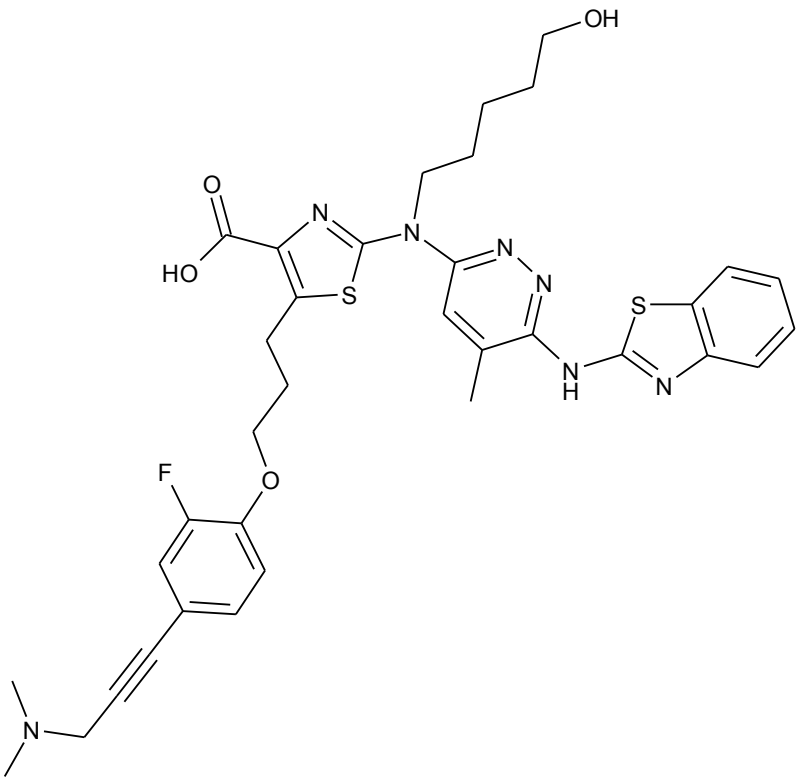
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.52 (br s, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.69 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.54 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 1h), 7.03 (t, j=8.8 Гц, 1h), 3.83 (s, 2h), 3.75 (s, 3h), 3.67 (s, 3h), 3.40 (s, 2h), 3.38 (s, 2h), 2.47 (d, j=1.1 Гц, 3h), 2.19 (s, 6h), 0.78-0.65 (m, 4h).

Стадія С 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{[1-({4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}метил)циклопропіл]метил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії В (35 мг, 0,05 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (21,9 мг, 0,52 ммоль, 10 екв.), і суміш нагрівали за 110 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розтирали з водою, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (23,8 мг, 0,04 ммоль, 70 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{33}FN_7O_3S_2$: 658.2065, знайдено: 658.2109.

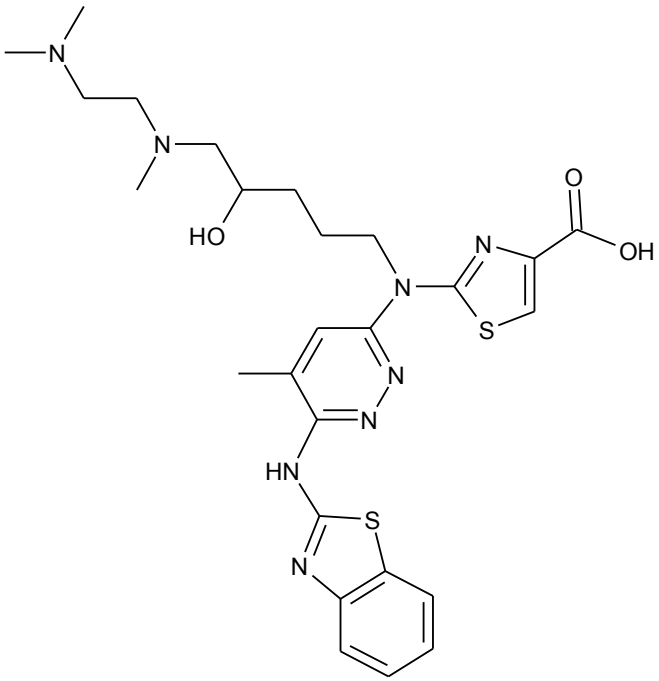
Приклад 141: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(5-гідроксипентил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 25 мМ $NH_4HCO_3$ у суміші вода:MeCN), починаючи з продукту зі Синтезу 5f, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{35}H_{39}FN_7O_4S_2$: 704.2489 знайдено: 704.2483.

Приклад 142: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-(диметиламіно)етилметиламіно]-4-гідроксипентил]аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-[2-(диметиламіно)етилметиламіно]пентил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовувати Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з 426 мг метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбоксилату (1,65 ммоль, 1,1 екв.) і 478 мг продукту Синтезу 2f (1,65 ммоль, 1 екв.) як підходящого спирту, отримували 359 мг (43 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.08 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 2.44-2.20 (m, 8H), 2.18 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.85-1.56 (m, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.39-1.25 (m, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.01 (s, 3h), -0.02 (s, 3h); РХ-МС-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{26}H_{51}N_4O_5SSi$: 559.3, знайдено: 559.4.

Стадія B: метил 2-[[4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-[2-(диметиламіно)етилметиламіно]пентил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з 811 мг продукту зі Стадії A (1,45 ммоль) як підходящого карбамату, отримували 262 мл (39 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.81 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.27 (d, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.63-1.54 (m+m, 2h), 1.61-1.37 (m+m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.04 (s, 3h), 0.03 (s, 3H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 168.7, 162.0, 142.6, 116.8, 70.4, 64.6, 57.4, 56.5, 52.0, 45.9, 45.1, 43.8, 33.0, 26.3, 24.9, -3.8, -4.3; РХ-МС-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{21}H_{43}N_4O_3SSi$: 459.3, знайдено: 459.4.

Стадія C: метил 2-[[4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-[2-(диметиламіно)етилметиламіно]пентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 255 мг продукту зі Стадії B (0,56 ммоль, 1 екв.) і 226 мг продукту Синтезу 4a (0,77 ммоль, 1,0 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 311 мг (67 %) цільового продукту.

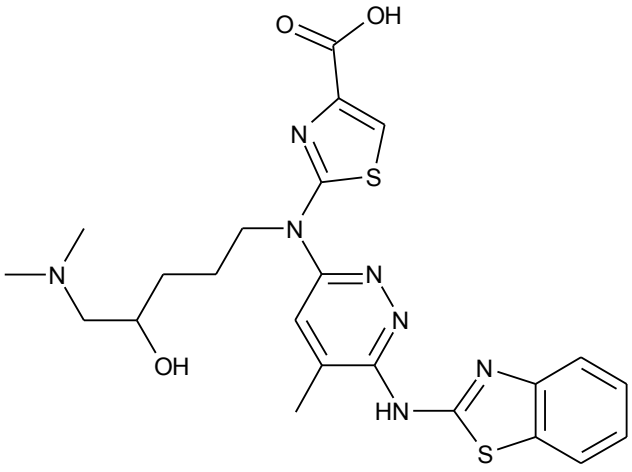
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.97 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.48 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.71 (t, 2h), 2.65 (m, 2h), 2.51 (m, 2h), 2.45 (s, 3h), 2.38 (BRS, 6H), 2.29 (m, 2h), 2.15 (s, 3h), 1.83-1.72 (m+m, 2h), 1.65-1.43 (m+m, 2H), 0.91 (t, 2H), 0.74 (s, 9H), -0.01 & -0.06 (s+S, 6h), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 127.2, 123.4, 123.2, 123.1, 117.7, 112.0, 72.9, 69.9, 66.7, 64.0, 55.7, 54.9, 52.2, 47.3, 44.5, 43.2, 32.1, 26.1, 22.8, 17.9, 17.8, -0.9, -3.9, -4.5; МСВР-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{39}H_{65}N_8O_4S_2Si_2$: 829.4103, знайдено: 829.4096.

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-(диметиламіно)етилметиламіно]-4-гідроксипентил]аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 25 мМ $NH_4HCO_3$ у суміші вода:MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували цільовий продукт.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{26}H_{34}N_8O_3S_2$: 571.2268, знайдено: 571.2270.

Приклад 143: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-(диметиламіно)-4-гідроксипентил]аміно]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-(диметиламіно)пентил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовувати Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з 568 мг метил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)тіазол-4-карбоксилату (2,2 ммоль, 1,1 екв.) і 523 мг

продукту Синтезу 2d (2,0 ммоль, 1 екв.) як підходящого спирту, отримували 530 мг (53 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.08 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 2.15 (d, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.79-1.63 (m+m, 2H), 1.55-1.34 (m+m, 2H), 1.52 (s, 9H), 0.79 (s, 9H), 0.01 & -0.02 (s+S, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 160.8, 153.3, 124.7, 70.1, 65.9, 52.3, 47.3, 46.6, 32.7, 28.1, 26.2, 23.7, -3.8, -4.5; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{23}H_{44}N_3O_5SSi$: 502.2765, знайдено: 502.2762.

Стадія B: метил 2-[[4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-(диметиламіно)пентил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з 132 мг продукту зі Стадії A (0,26 ммоль) як підходящого карбамату, отримували 78 мг (74 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.81 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (q, 2H), 2.17 (d, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.63-1.55 (m+m, 2H), 1.60-1.37 (m+m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.04 & 0.03 (s+S, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 168.7, 162.0, 116.9, 70.3, 66.3, 52.0, 46.6, 45.0, 33.1, 26.3, 25.0, -3.8, -4.3; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{18}H_{36}N_3O_3SSi$: 402.2241, знайдено: 402.2249.

Стадія C: метил 2-[[4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-(диметиламіно)пентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 72 мг продукту зі Стадії B (0,18 ммоль, 1 екв.) і 73 мг продукту Синтезу 4a (0,18 ммоль, 1,5 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 126 мг (91 %) цільового продукту.

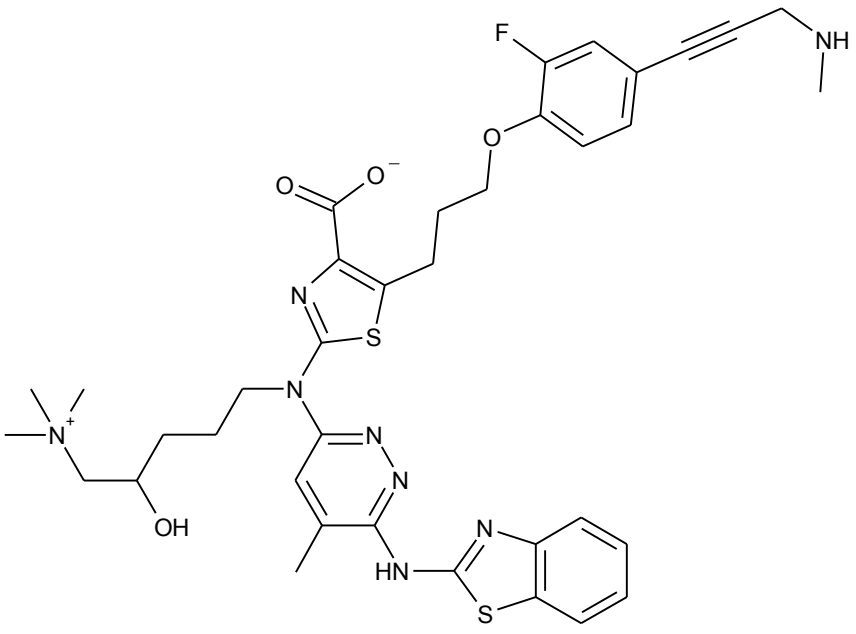
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.86-7.23 (4H), 7.97 (s, 1 H), 7.69 (s, 1H), 5.87 (dd, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10 (BRS, 6H), 1.83-1.71 (M+M, 2h), 1.59-1.41 (m+m, 2H), 0.92 (t, 2H), 0.74 (s, 9H), -0.01 & -0.06 (s+S, 6H), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 123.1, 117.9, 72.9, 69.9, 66.8, 66.7, 52.2, 47.3, 46.6, 32.4, 26.2, 22.9, 17.8, 17.8, -1.0, -4.5; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{36}H_{57}N_7O_4S_2Si_2$: 772.3525, знайдено: 772.3521.

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-(диметиламіно)-4-гідроксипентил]аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 25 мМ $NH_4HCO_3$ у суміші вода:MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували цільовий продукт.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{23}H_{28}N_7O_3S_2$: 514.1690, знайдено: 514.1694.

Приклад 144: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-(триметиламоніо)пентил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-5-(диметиламіно)пентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, починаючи з продукту Синтезу 5a і N-метилметанаміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

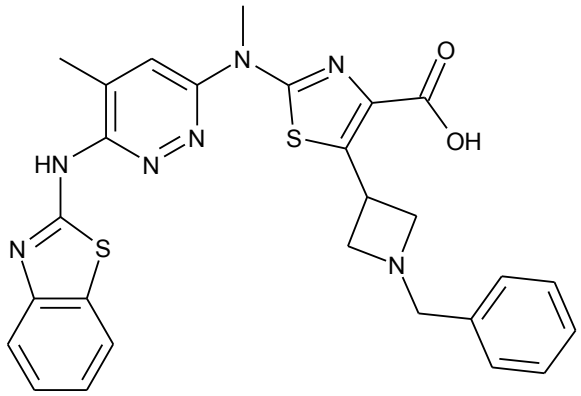
MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{64}H_{84}FN_8O_7S_2Si_2$: 1215.5421, знайдено: 1215.5389.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-(триметиламоніо)пентил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Продукт зі Стадії A розчиняли в суміші ацетонітрилу (4 мл/ммоль) і N,N-диметилформаміду (1 мл/ммоль), потім додавали йодметан (5 екв.), і суміш перемішували за к. т. доти, поки не спостерігали повного перетворення (прибл. 1 год.). Реакційну суміш концентрували. Сиру суміш, яка містила [5-[[5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-4-метоксикарбонілтіазол-2-іл]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-2-[трет- бутил (дифеніл)силіл]оксипентил]-триметиламоній (PX-MC-EPI (m/z): $[M]^+$, розраховано для $C_{65}H_{86}FN_8O_7S_2Si_2$: 1229.6, знайдено: 1229.4), вводили в наступну реакційну стадію, використовуючи Загальну методику зняття захисту з четвертинної солі, з отриманням цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{37}H_{44}FN_8O_4S_2$: 747.2905, знайдено: 747.2900.

Приклад 145: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-бензилазетидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-(1-бензоїлазетидин-3-іл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5l (36,3 мг, 0,06 ммоль, 1 екв.) в ацетонітрилі (3 мл) додавали бензальдегід (12,1 мкл, 0,12 ммоль, 2 екв.), триацетоксиборогідрид натрію (37,7 мг, 0,18 ммоль, 3 екв.) і крижану оцтову кислоту (дві краплі), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 70 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді безкольорової смоли (28,6 мг, 0,04 ммоль, 69 %).

PX/MC ($C_{35}H_{43}N_7O_3SiS_2$) 702 $[M+H]^+$; RT 1.49 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.78 (dd, J=7.7, 1.1 Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 4H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 5.88 (s, 2H), 4.46 - 4.35 (m, 1h), 4.27 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.77 - 3.65 (m, 6h), 3.18 (dd, j=7.0, 5.9 Гц, 2H), 2.47 (d, j=1.0 Гц, 3h), 1.30 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.93 (dd, j=8.6, 7.4 Гц, 2h), -0.10 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-бензилазетидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (28,6 мг, 0,04 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,3 мл, 4,03 ммоль, 99 екв.), і суміш перемішували за температури

навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, і органічну фазу промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (17 мг, 0,03 ммоль, 73 %).

РХ/МС ($C_{29}H_{29}N_7O_2S_2$) 572 $[M+H]^+$; RT 1.14 (РХМС-V-B1)

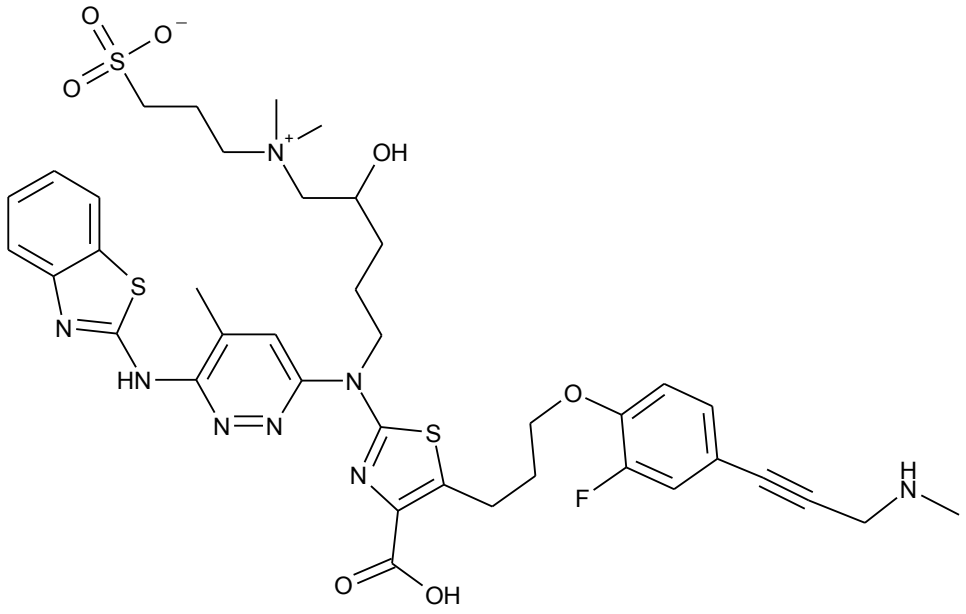
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86 (br s, 1H), 7.71 (br s+s, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 5H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 4.27 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.78 (s, 3H), 3.73 - 3.61 (m, 4h), 3.19 (t, j=6.3 Гц, 2h), 2.48 (s, 3h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія С: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-бензилазетидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії В (17 мг, 0,03 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (0,5 мл, 1 ммоль, 33,6 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, а розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (13,9 мг, 0,03 ммоль, 86 %) [у вигляді солі натрію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{27}H_{26}N_7O_2S_2$: 544.1584, знайдено: 544.1616.

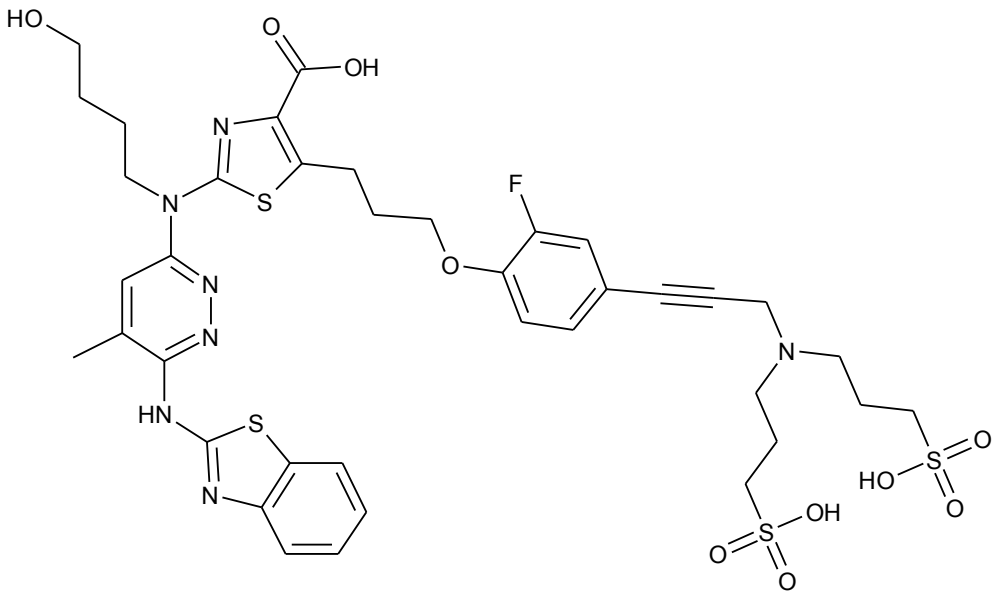
Приклад 146: 3-[[5-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-карбокси-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-2-іл]аміно]-2-гідроксипентил]-диметиламоніо]пропан-1-сульфонат



Сполуку Прикладу 144, Стадія А, суспендували в MeCN (5 мл/ммоль), потім додавали оксатіолан 2,2-діоксид (10 екв.), і суміш перемішували за 60 °С ПН (спостерігали повне перетворення). Реакційну суміш концентрували. Сиру суміш, яка містила 3-[[5-[[5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-4-метоксикарбонілтіазол-2-іл]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-2-[трет- бутил (дифеніл)силіл]оксипентил]-диметиламоніо]пропан-1-сульфонат (РХ-МС-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{67}H_{90}FN_8O_{10}S_3Si_2$: 1337.5, знайдено: 1337.6) безпосередньо вводили в наступну реакційну стадію, використовуючи Загальну методику зняття захисту з четвертинної солі, з отриманням цільового продукту.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{39}H_{48}FN_8O_7S_3$: 855.2787, знайдено: 855.2786.

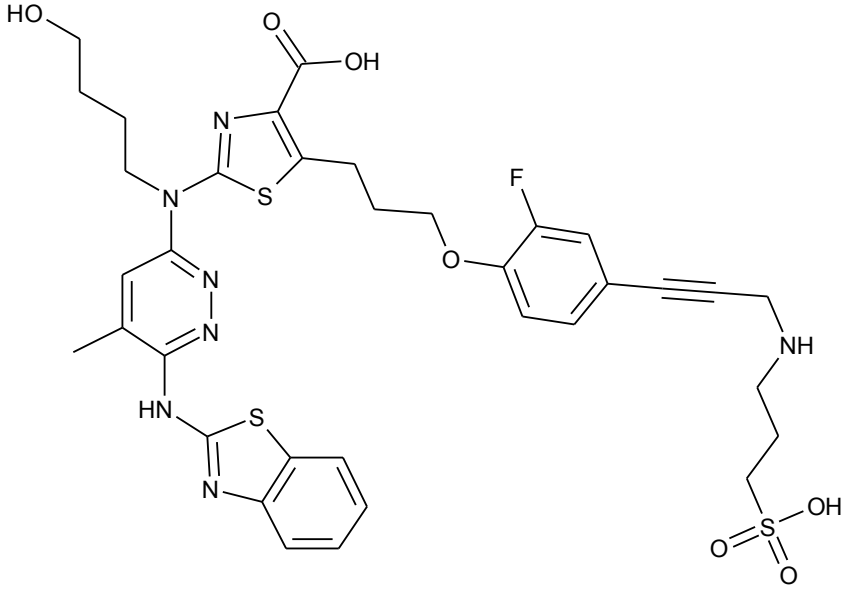
Приклад 147: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(4-гідроксибутил)аміно)-5-[3-(4-{3-[біс(3-сульфопропіл)аміно]проп-1-ін-1-іл}-2-фторфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Приклад 147 виділяли як побічний продукт під час проведення реакції Прикладу 148, Стадія B.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{38}H_{44}FN_7O_{10}S_4$: 906.2089, знайдено: 906.2098.

Приклад 148: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(3-сульфопропіламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: 5-[3-[4-(3-амінопроп-1-ініл)-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідроксибутил)аміно]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з 370 мг продукту Синтезу 5i, Стадія A (0,36 ммоль, 1 екв.) отримували 150 мг (62 %) цільового продукту.

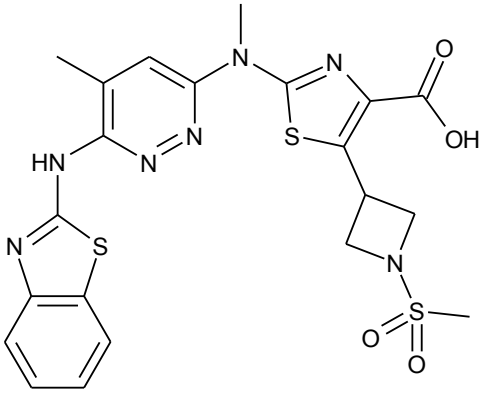
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.88 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.51 (s, 2h), 3.47 (t, 2h), 3.27 (t, 2h), 2.47 (s, 3h), 2.14 (m, 2h), 1.74 (m, 2h), 1.52 (m, 2h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 126.7, 126.5, 122.6, 122.2, 119.1, 118.6, 116.8, 115.9, 91.0, 81.1, 68.8, 60.9, 47.2, 31.6, 31.0, 29.9, 24.2, 23.2, 17.7; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{32}H_{33}FN_7O_4S_2$: 662.2014, знайдено: 662.2011.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(3-сульфопропіламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

До суспензії продукту зі Стадії A в сухому ацетонітрилі у вигляді однієї порції додавали оксатіолан 2,2-діоксид. Отриману в результаті суміш перемішували протягом ночі за к. т., причому також утворювався дизаміщений продукт (Приклад 147). Сирий продукт розчиняли в ДМСО і потім очищали за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (25 мМ $NH_4HCO_3$ у суміші вода: MeCN) з отриманням цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{35}H_{39}FN_7O_7S_3$: 784.2052, знайдено: 784.2052.

Приклад 149: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-метансульфонілазетидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-(1-метансульфонілазетидин-3-іл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5l (24,6 мг, 0,04 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (3 мл) додавали метансульфонілхлорид (3,73 мкл, 0,05 ммоль, 1,2 екв.) з подальшим додаванням каталітичної кількості 4-(диметиламіно)піридину та триетиламіну (0,01 мл, 0,08 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (16,4 мг, 0,02 ммоль, 59 %).

РХ/МС ($C_{29}H_{39}N_7O_5SiS_3$) 690 $[M+H]^+$; RT 1.41 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.87 (dd, J=7.6, 1.1 Гц, 1H), 7.71 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.51 - 7.39 (m, 2h), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.61 (tt, J=8.4, 6.5 Гц, 1H), 4.39 (t, j=8.5 Гц, 2h), 4.30 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.93 (dd, j=8.3, 6.4 Гц, 2H), 3.80 (s, 3h), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.10 (s, 3h), 2.47 (d, j=1.0 Гц, 3h), 1.32 (T, J=7.1 Гц, 3h), 1.00 - 0.88 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-метансульфонілазетидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (16,4 мг, 0,02 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,2 мл, 2,68 ммоль, 113 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (x2), потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді бежевої твердої речовини (10 мг, 0,02 ммоль, 75 %).

РХ/МС ($C_{23}H_{25}N_7O_4S_3$) 560 $[M+H]^+$; RT 1.24 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.92 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 1H), 4.49 (td, J=8.5, 2.9 Гц, 2h), 4.40 (t, 2h), 4.28 (Q, 2h), 4.04 (dd, j=8.2, 6.5 Гц, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.11 (s, 3h), 2.48 (s, 3h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h).

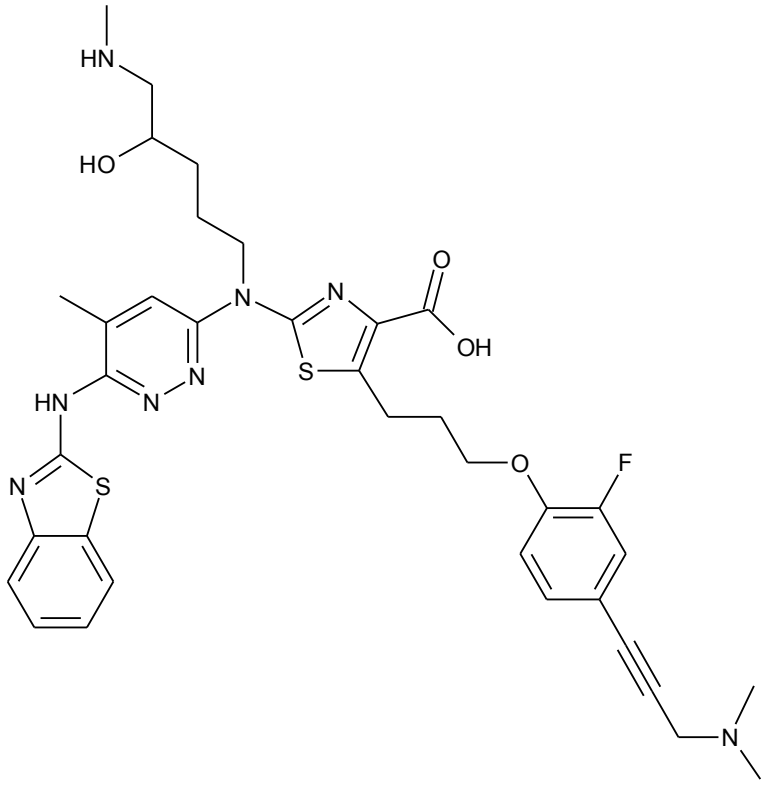
Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-метансульфонілазетидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (10 мг, 0,02 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (2 мл) додавали 2M водний розчин гідроксиду натрію (0,2 мл, 0,4 ммоль, 22,4 екв.), і суміш нагрівали за 60 °C протягом 1,5 год. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії

(CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (7,6 мг, 0,01 ммоль, 80 %) [у вигляді солі натрію].

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{21}H_{22}N_7O_4S_3$: 532.0890, знайдено: 532.0894.

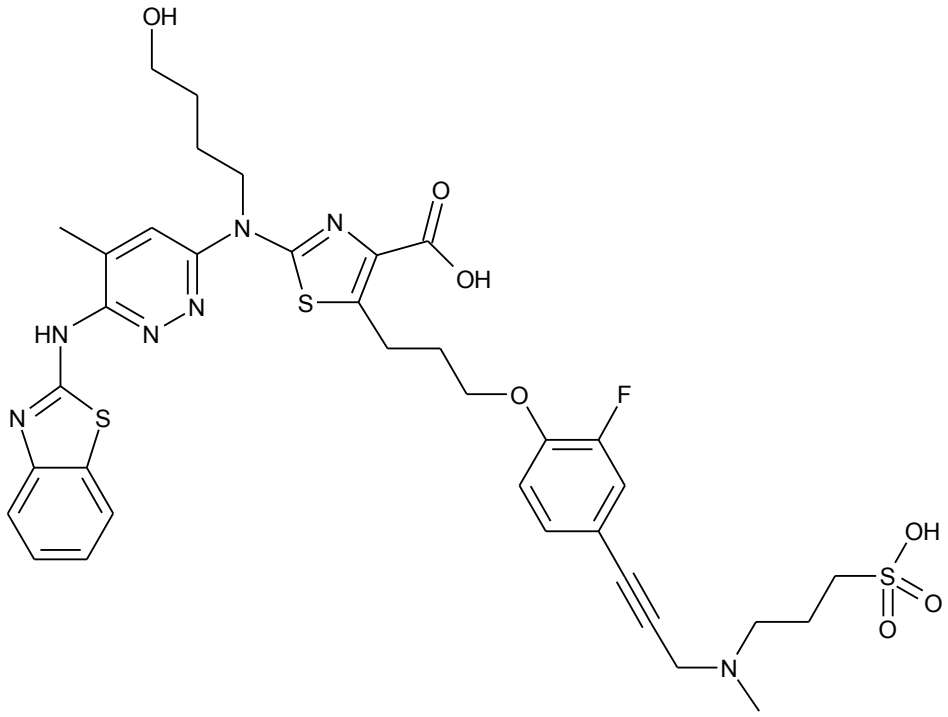
Приклад 150: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-(метиламіно)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, починаючи з продукту Синтезу 5b і метанаміну як підходящого аміну, причому проміжну сполука метил 2-[[4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-5-(метиламіно)пентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат не виділяли, а після упарювання летких речовин використовували Загальну методику зняття захисту та гідролізу з отриманням цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{36}H_{43}FN_8O_4S_2$: 367.1411, знайдено: 367.1413.

Приклад 151: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-[метил(3-сульфопропіл)аміно]проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: 3-[метил(проп-2-ініл)аміно]пропан-1-сульфонова кислота

До 0,34 мл N-метилпропаргіламіну (4 ммоль, 1 екв.) в 1 мл MeCN додавали 244 мг оксатіолан 2,2-діоксиду (2 ммоль, 0,5 екв.), і суміш перемішували за 60 °C протягом 3 год. Після концентрування залишок очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH як елюенти з отриманням 299 мг (78 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 10.10 (br, 1h), 4.01 (s, 2h), 3.75 (s, 1h), 3.12 (m, 2h), 2.72 (s, 3h), 2.59 (t, 2h), 1.94 (qui, 2h).

Стадія B: 3-[3-[4-[3-[2-[трет-бутоксикарбоніл-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутил]аміно]-4-метоксикарбонілтіазол-5-іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-інілметиламіно]пропан-1-сульфонова кислота

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Соногашіри, починаючи з продукту зі Стадії A і продукту Синтезу 3c, Стадія A як вихідних речовин, отримували 303 мг (56 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 12.45 (vbrs, 1h), 7. 45 (dd, 1H), 7.33 (dm, 1H), 7.18 (t, 1H), 4. 24 (brs, 2H), 4.16-4.06 (m, 4H), 4.02 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.80 (brs, 3H), 2.61 (brt, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.43 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.01 (s, 6H).

Стадія C: 3-[3-[4-[3-[2-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутиламіно]-4-метоксикарбонілтіазол-5-іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-інілметиламіно]пропан-1-сульфонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії B як підходящого карбамату, отримували 200 мг (81 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 10.38 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 4.28 (brs, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.27 (brs, 2H), 3.17 (q, 2h), 3.12 (t, 2h), 2.82 (s, 3h), 2.62 (t, 2h), 2.00 (Q, 2h), 2.00 (m, 2h), 1.54 (m, 2h), 1.49 (m, 2h), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 148.2, 129.6, 119.7, 115.4, 68.1, 62.6, 55.2, 51.7, 49.3, 45.8, 44.4, 40.0, 30.6, 30.2, 26.3, 25.6, 23.3, 21.0, -4.8.

Стадія D: 3-[3-[4-[3-[2-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-4-метоксикарбонілтіазол-5-іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-інілметиламіно]пропан-1-сульфонова кислота

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії C і продукту Синтезу 4a як підходящого галогеніду, отримували 270 мг (88 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.26 (td, 1H), 7.21 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.24 (br., 2H), 4.17 (t, 2H),

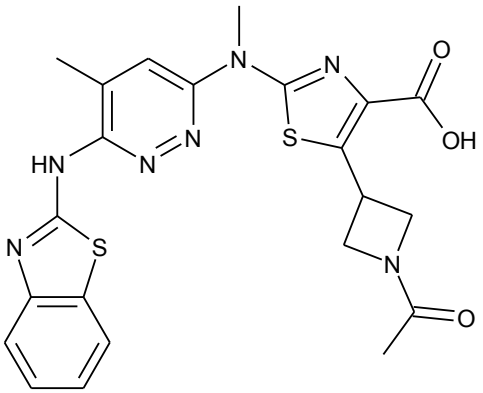
3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.29 (br., 2H), 3.27 (t, 2H), 2.79 (br., 3H), 2.60 (br., 2H), 2.45 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.97 (br., 2H), 1.74 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.02 (s, 6H), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.5, 127.2, 123.5, 123.2, 119.7, 117.6, 115.4, 112.0, 72.9, 68.5, 66.7, 62.5, 51.9, 49.3, 46.5, 45.7, 40.0, 31.0, 29.7, 26.2, 23.8, 23.1, 21.1, 17.9, 17.8, -1.0, -4.9.

Стадія E: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-[метил(3-сульфопропіл)аміно]проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Продукт зі Стадії D і $LiOH_2O$ (10 екв.) в 1: 1 суміші ТГФ і води витримували за 50 °C протягом 18 год. Після обробки реакційної суміші за допомогою 2 мл конц. HCl за 0 °C реакційну суміш витримували за 50 °C протягом 1 год. Потім реакційну суміш виливали на холодний розчин аміаку, і осаджену речовину відфільтровували та очищали за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (25 мМ $NH_4HCO_3$ у суміші вода: MeCN) з отриманням цільового продукту.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{36}H_{41}FN_7O_7S_3$: 798.2214 знайдено: 798.2204.

Приклад 152: 5-(1-ацетилазетидин-3-іл)-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-(1-ацетилазетидин-3-іл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5I (100 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (5 мл) додавали ацетилхлорид (14 мкл, 0,2 ммоль, 1,2 екв.) і триетиламін (0,05 мл, 0,33 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 4 год. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 44 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової піни (67,7 мг, 0,1 ммоль, 63 %).

РХ/МС ($C_{30}H_{39}N_7O_4SiS_2$) 654 $[M+H]^+$; RT 1.37 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.87 (dd, J=7.7, 1.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.2 Гц, 1h), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 1h), 4.29 (Q, 2h), 4.22 - 4.12 (m, 1h), 3.92 (dd, j=9.8, 5.3 Гц, 1h), 3.79 (s, 3h), 3.76 - 3.67 (m, 2h), 2.47 (d, j=1.0 Гц, 3H), 1.82 (s, 3h), 1.33 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.97 - 0.88 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-(1-ацетилазетидин-3-іл)-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (67,7 мг, 0,1 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (3 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1M у тетрагідрофурані; 0,04 мл, 0,31 ммоль, 3 екв.) і етилендіамін (0,02 мл, 0,31 ммоль, 3 екв.), і суміш перемішували за 60 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, і органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (10,5 мг,

0,02 ммоль, 19 %).

РХ/МС ($C_{24}H_{25}N_7O_3S_2$) 524 $[M+H]^+$; RT 0.97 (РХМС-V-B1)

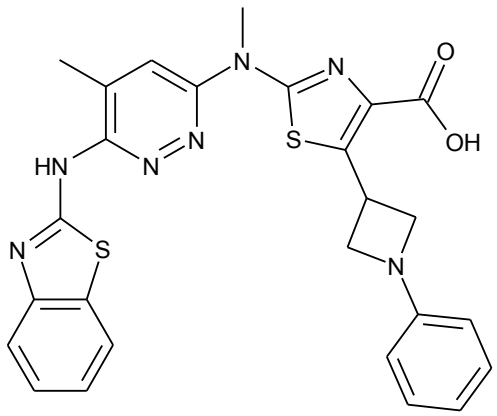
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.94 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.39 (t, J=7.5 Гц, 1h), 7.21 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 4.41 - 4.33 (m, 1h), 4.31 (q, 2h), 4.23 - 4.14 (m, 1h), 3.92 (dd, j=9.9, 5.3 Гц, 1h), 3.79 (s, 3h), 2.48 (s, 3h), 1.83 (s, 3h), 1.33 (T, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія С: 5-(1-ацетилазетидин-3-іл)-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії В (10,5 мг, 0,02 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали 1М водний розчин гідроксиду літію (0,1 мл, 0,1 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °С протягом ночі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (2 мг, 4,04 ммоль, 20 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{22}H_{22}N_7O_3S_2$: 496.1220, знайдено: 496.1252.

Приклад 153: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-фенілазетидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія А: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-(1-фенілазетидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5l (100 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали бромбензол (20,6 мкл, 0,2 ммоль, 1,2 екв.), карбонат цезію (160 мг, 0,49 ммоль, 3 екв.), N,N-діізопропілетиламін (0,08 мл, 0,49 ммоль, 3 екв.), ксантфос (18,9 мг, 0,03 ммоль, 0,2 екв.) та тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (15 мг, 0,02 ммоль, 0,1 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (44,2 мг, 0,06 ммоль, 39 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{41}N_7O_3SiS_2$) 688 $[M+H]^+$; RT 1.58 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.82 (dd, J=7.7, 1.1 Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.49 - 7.35 (m, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 3H), 6.74 (tt, J=7.4, 1.1 Гц, 1H), 6.64 - 6.49 (m, 2h), 5.85 (s, 2H), 4.81 - 4.69 (m, 1h), 4.38 - 4.23 (m, 4h), 3.86 (DD, J=7.3, 5.8 Гц, 2h), 3.79 (s, 3h), 3.76 - 3.67 (m, 2h), 2.45 (D, J=1.0 Гц, 3H), 1.34 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.96 - 0.87 (m, 2h), -0.12 (s, 9H).

Стадія В: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-фенілазетидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії А (44 мг, 0,06 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,5 мл, 6,71 ммоль, 105 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (x2), потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (18 мг, 0,03 ммоль, 51 %).

РХ/МС ($C_{28}H_{27}N_7O_2S_2$) 558 $[M+H]^+$; RT 1.49 (РХМС-V-B1)

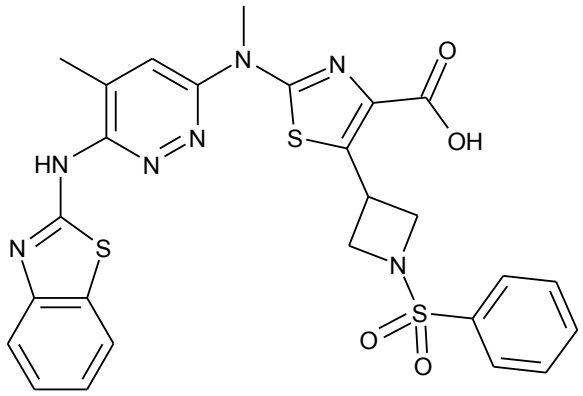
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.83 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.60-6.51 (m, 2H), 4.82 - 4.68 (m, 1h), 4.39 - 4.25 (m, 4h), 3.93-3.81 (m, 2h), 3.79 (s, 3h), 2.47 (s, 3h), 1.34 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія С: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-фенілазетидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії В (18 мг, 0,03 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали 1М водний розчин гідроксиду літію (0,16 мл, 0,16 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 год. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (9,5 мг, 0,02 ммоль, 56 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{26}H_{24}N_7O_2S_2$: 530.1427, знайдено: 530.1455.

Приклад 154: 5-[1-(бензолсульфоніл)азетидин-3-іл]-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 5-[1-(бензолсульфоніл)азетидин-3-іл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5l (46,7 мг, 0,08 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (3 мл) додавали бензолсульфонілхлорид (11,7 мкл, 0,09 ммоль, 1,2 екв.) з подальшим додаванням 4-(диметиламіно)піридину (2 мг, 0,02 ммоль, 0,21 екв.) і триетиламіну (0,02 мл, 0,15 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім соляним розчином, потім сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 67 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (40,3 мг, 0,05 ммоль, 70 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{41}N_7O_5SiS_3$) 752 $[M+H]^+$; RT 1.47 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.97 - 7.86 (m, 3H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 4H), 3.79 - 3.67 (m, 7H), 2.47 (d, j=1.0 Гц, 3H), 1.27 (t, j=7.1 Гц, 3H), 0.98 - 0.89 (m, 2H), -0.10 (s, 9H).

Стадія В: етил 5-[1-(бензолсульфоніл)азетидин-3-іл]-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії А (40,3 мг, 0,05 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,5 мл, 6,71 ммоль, 125 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (x2), потім соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-6 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (20 мг, 0,03 ммоль, 60 %).

РХ/МС ($C_{28}H_{27}N_7O_4S_3$) 622 $[M+H]^+$; RT 1.37 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8.00 (br s, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.77 (t, J=7.6 Гц, 2h), 7.72-7.64 (m, 2h), 7.56 (br s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.24 (t, J=7.6 Гц, 1h), 4.46 (p, j=7.6 Гц, 1h), 4.30-4.18 (m,

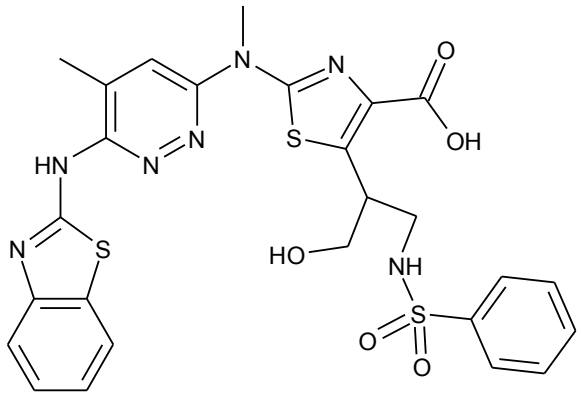
4h), 3.81-3.66 (m, 5h), 2.45 (s, 3h), 1.26 (t, 3h).

Стадія C: 5-[1-(бензолсульфоніл)азетидин-3-іл]-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (20 мг, 0,03 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали 1M водний розчин гідроксиду літію (0,16 мл, 0,16 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 15,5 г колонка Gold RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (4,9 мг, 0,01 ммоль, 26 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{26}H_{24}N_7O_4S_3$: 594.1046, знайдено: 594.1060.

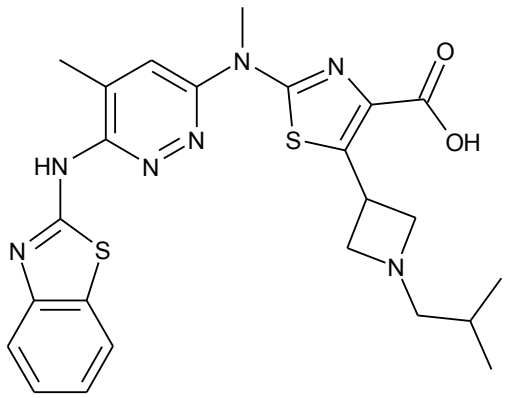
Приклад 155: 5-(1-бензолсульфонамідо-3-гідроксипропан-2-іл)-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



5-(1-бензолсульфонамідо-3-гідроксипропан-2-іл)-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонову кислоту (2,9 мг, 4,74 мкмоль, 15 %) виділяли як побічний продукт під час очищення Прикладу 154, Стадія C.

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{26}H_{26}N_7O_5S_3$: 612.1152, знайдено: 612.1154

Приклад 156: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(2-метилпропіл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-[1-(2-метилпропіл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5l (134 мг, 0,22 ммоль, 1 екв.) у 2: 1 суміші ацетонітрил / дихлорметан (6 мл) додавали ізобутиральдегід (0,04 мл, 0,44 ммоль, 2 екв.) з подальшим додаванням триацетоксиборогідриду натрію (139 мг, 0,66 ммоль, 3 екв.) і крижаної оцтової кислоти (10 мкл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 4,5 год. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 %

етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової піни (81,5 мг, 0,12 ммоль, 56 %).

PX/MC ($C_{32}H_{45}N_7O_3SiS_2$) 668 $[M+H]^+$; RT 1.25 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1h), 5.87 (s, 2H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 4.27 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.64 (t, j=7.0 Гц, 2H), 3.09 (t, j=6.4 Гц, 2H), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3H), 2.26 (D, J=7.1 Гц, 2h), 1.58 (HEPT, j=6.8 Гц, 1h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.98 - 0.86 (m, 8h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(2-метилпропіл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (81,5 мг, 0,12 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,5 мл, 6,71 ммоль, 55 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію, потім екстрагували дихлорметаном, а органічний екстракт промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (50 мг, 0,09 ммоль, 76 %).

PX/MC ($C_{26}H_{31}N_7O_2S_2$) 538 $[M+H]^+$; RT 0.91 (PXMC-V-B1)

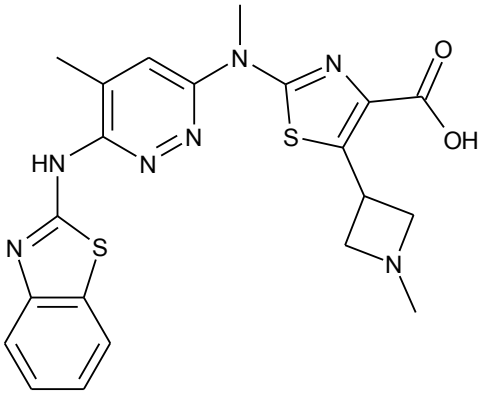
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.87 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.40 (t, J=7.6 Гц, 1h), 7.22 (t, J=7.5 Гц, 1h), 4.44 - 4.33 (m, 1h), 4.28 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.77 (s, 3h), 3.64 (t, j=7.0 Гц, 2h), 3.10 (t, j=6.3 Гц, 2h), 2.47 (s, 3h), 2.27 (D, J=7.0 Гц, 2h), 1.66 - 1.51 (m, 1h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.93 (D, J=6.6 Гц, 6h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(2-метилпропіл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (50 мг, 0,09 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали 1M водний розчин гідроксиду літію (0,46 мл, 0,46 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (34,2 мг, 0,07 ммоль, 72 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{24}H_{28}N_7O_2S_2$: 510.1740, знайдено: 510.1776.

Приклад 157: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-метилазетидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-(1-метилазетидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5l (134 мг, 0,22 ммоль, 1 екв.) у 2: 1 суміші ацетонітрил / дихлорметан (6 мл) додавали формальдегід (37 % у воді; 0,03 мл, 0,44 ммоль, 2 екв.) з подальшим додаванням триацетоксиборогідриду натрію (139 мг, 0,66 ммоль, 3 екв.) і крижаної оцтової кислоти (10 мкл), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 4,5 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, потім промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію з подальшим промиванням соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з

градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (65 мг, 0,1 ммоль, 47 %).

РХ/МС ($C_{29}H_{39}N_7O_3SiS_2$) 626 $[M+H]^+$; RT 1.18 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.68 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.27 (q, J=7.1 Гц, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.76 - 3.69 (m, 2h), 3.65 (t, j=7.2 Гц, 2h), 3.18 - 3.10 (m, 2h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3H), 2.29 (s, 3h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3H), 0.97 - 0.86 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-метилазетидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До охолодженого розчину продукту зі Стадії A (65 мг, 0,1 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,3 мл, 4,03 ммоль, 38,8 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію, потім екстрагували дихлорметаном, а органічний екстракт промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (40 мг, 0,08 ммоль, 78 %).

РХ/МС ($C_{23}H_{25}N_7O_2S_2$) 496 $[M+H]^+$; RT 0.80 (PXMC-V-B1)

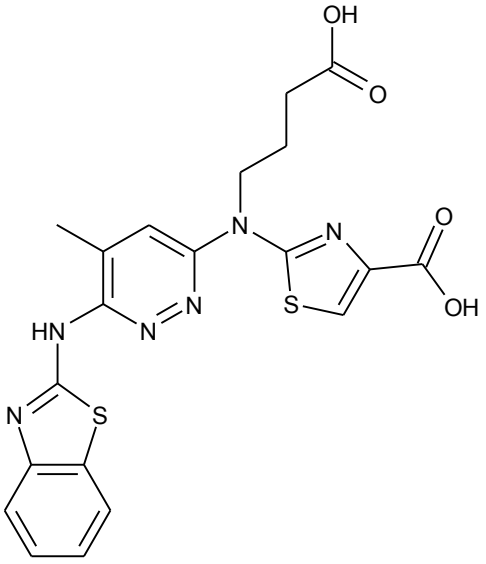
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.92 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.53 (s, 1h), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.27 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (t, j=7.2 Гц, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.47 (d, j=1.0 Гц, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3H).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(1-метилазетидин-3-іл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (40 мг, 0,08 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали 1M водний розчин гідроксиду літію (0,4 мл, 0,4 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (15,5 мг, 0,03 ммоль, 41 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{21}H_{22}N_7O_2S_2$: 468.1271, знайдено: 468.1301.

Приклад 158: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-карбоксипропіл)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: етил 2-{[4-(трет-бутокси)-4-оксобутил](5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно}-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 3ze (1,74 г, 5,53 ммоль, 1,5 екв.) в 1,4-діоксані (60 мл) додавали продукт Синтезу 4a (1,5 г, 3,69 ммоль, 1 екв.), N,N-діізопропілетиламін (1,93 мл, 11,1 ммоль, 3 екв.), карбонат цезію (3,6 г, 11,1 ммоль, 3 екв.) і ксантфос (427 мг, 0,74 ммоль, 0,2 екв.), і суміш барботували азотом (10 хв). Додавали тріс(дибензилиденацетон)дипаладій(0) (338

мг, 0,37 ммоль, 0,1 екв.), і суміш нагрівали в закупореній колбі за 140 °С протягом 2 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між водою та етилацетатом, водну фазу екстрагували етилацетатом (3 × 80 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 40 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 25 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (0,93 мг, 1,36 ммоль, 37 %).

PX/MC ($C_{32}H_{44}N_6O_5SiS_2$) 685 $[M+H]^+$; RT 1.75 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.87 - 7.92 (m, 1H), 7.76 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2h), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.878 (s, 2H), 4.42 (t, J=7.4 Гц, 2H), 4.28 (q, j=7.1 Гц, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 2h), 2.47 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.36 (t, j=7.3 Гц, 2h), 1.95 (P, J=7.4 Гц, 2h), 1.37 (s, 9H), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 3H), 0.96 - 0.88 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: 4-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}[4 - (етоксикарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]аміно) бутанова кислота

До розчину продукту зі Стадії A (929 мг, 1,36 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (45 мл) додавали трифтороцтову кислоту (8,31 мл, 109 ммоль, 80 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 4 год. Реакційну суміш гасили шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію, потім екстрагували дихлорметаном (3 × 40 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-20 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (186,8 мг, 0,37 ммоль, 28 %).

PX/MC ($C_{22}H_{22}N_6O_4S_2$) 499 $[M+H]^+$; RT 1.27 (PXMC-V-B1)

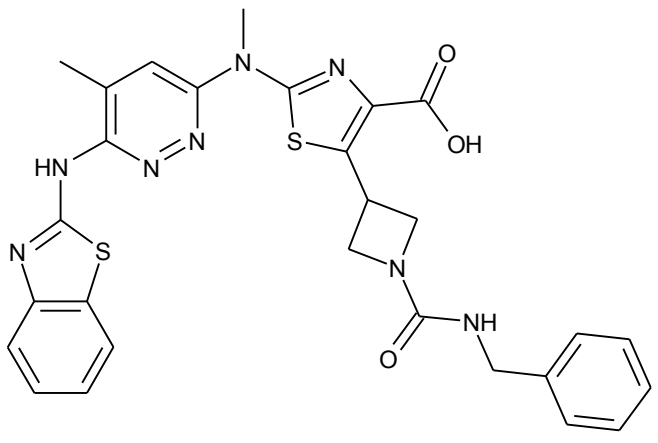
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 9.23 (br s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.95-7.87 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (br s, 1h), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 4.39 (t, J=7.7 Гц, 2h), 4.29 (Q, J=7.1 Гц, 2h), 2.47 (s, 3h), 2.39 (t, j=7.2 Гц, 2h), 2.01 - 1.98 (m, 2h), 1.31 (t, j=7.1 Гц, 2h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-карбоксипропіл)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (80 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (13,5 мг, 0,32 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5 - 95 % ацетонітрилу у воді з отриманням сирого продукту. Його розчиняли в метанолі з декількома краплями триетиламіну та потім завантажували на кондиціонований метанолом картридж PE-AX, послідовно промивали метанолом і дихлорметаном, потім елюювали 10 % мурашиної кислотою в дихлорметані та концентрували у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (28,9 мг, 0,06 ммоль, 38 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{20}H_{19}N_6O_4S_2$: 471.0904, знайдено: 471.0915.

Приклад 159: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(бензилкарбамоїл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: етил 5-[1-(бензилкарбамоїл)азетидин-3-іл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-

(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5I (150 мг, 0,25 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (5 мл) додавали бензилізоціанат (0,04 мл, 0,29 ммоль, 1,2 екв.) з подальшим додаванням триетиламіну (0,07 мл, 0,49 ммоль, 2 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином хлориду амонію, і органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (125 мг, 0,17 ммоль, 68 %).

PX/MC ($C_{36}H_{44}N_8O_4SiS_2$) 745 $[M+H]^+$; RT 1.43 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.84 (dd, J=7.5, 1.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.2 Гц, 1h), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.20 (m, 5H), 7.19 (td, J=6.3, 2.8 Гц, 1H), 7.08 (t, J=6.0 Гц, 1h), 5.87 (s, 2H), 4.64 - 4.51 (m, 1h), 4.36 (t, j=8.4 Гц, 2H), 4.29 (q, j=7.1 Гц, 2h), 4.24 (d, j=6.0 Гц, 2h), 3.88 (dd, J=8.2, 6.0 Гц, 2h), 3.79 (s, 3h), 3.76 - 3.69 (m, 2h), 2.47 (d, j=1.0 Гц, 3h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.97 - 0.88 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(бензилкарбамоїл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (125 мг, 0,17 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,7 мл, 9,39 ммоль, 56 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію, потім екстрагували дихлорметаном, а органічний екстракт промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-9 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (87,6 мг, 0,14 ммоль, 85 %).

PX/MC ($C_{30}H_{30}N_8O_3S_2$) 615 $[M+H]^+$; RT 1.10 (PXMC-V-B1)

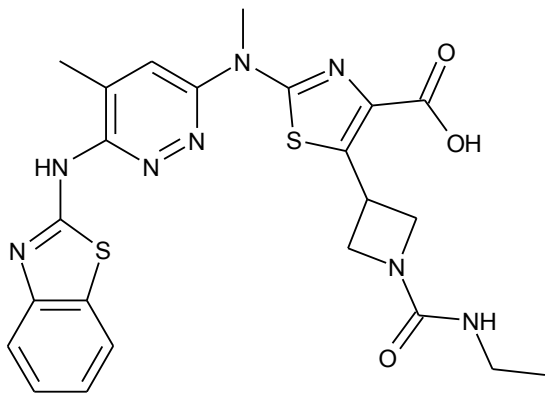
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.04 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.50-7.34 (m, 1H), 7.34-7.15 (m, 7H), 7.07 (t, J=6.0 Гц, 1h), 4.62-4.52 (m, 1H), 4.36 (t, 2H), 4.29 (Q, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.94-3. 83 (m, 2h), 3.77 (s, 3h), 2.47 (d, 3h), 1.32 (t, J=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(бензилкарбамоїл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (87,6 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали 1M водний розчин гідроксиду літію (0,71 мл, 0,71 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом ночі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (25,6 мг, 0,04 ммоль, 31 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{28}H_{27}N_8O_3S_2$: 587.1642, знайдено: 587.1669.

Приклад 160: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(етилкарбамоїл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота




Стадія A: етил 5-[1-(етилкарбамоїл)азетидин-3-іл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-

1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5l (100 мг, 0,16 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (3 мл) додавали етилізоціанат (0,02 мл, 0,2 ммоль, 1,2 екв.) з подальшим додаванням триетиламіну (0,03 мл, 0,25 ммоль, 1,5 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і насиченим водним розчином хлориду амонію, і органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді кремової твердої речовини (78 мг, 0,11 ммоль, 70 %).

РХ/МС ($C_{31}H_{42}N_8O_4SiS_2$) 683 $[M+H]^+$; RT 1.38 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86 (dd, J=7.6, 1.1 Гц, 1Н), 7.69 (d, J=1.1 Гц, 1h), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 6.46 (t, J=5.6 Гц, 1h), 5.87 (s, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 1h), 4.35 - 4.23 (m, 4h), 3.82 (DD, J=8.2, 6.0 Гц, 2h), 3.79 (s, 3h), 3.77 - 3.68 (m, 2h), 3.09 - 3.01 (m, 2h), 2.47 (d, j=1.0 Гц, 3H), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.03 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.00 - 0.88 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(етилкарбамоїл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (78 мг, 0,11 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,4 мл, 5,37 ммоль, 47 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію та екстрагували дихлорметаном, а органічний екстракт промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-10 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої склоподібної речовини (44 мг, 0,08 ммоль, 70 %).

РХ/МС ($C_{25}H_{28}N_8O_3S_2$) 553 $[M+H]^+$; RT 1.00 (PXMC-V-B1)

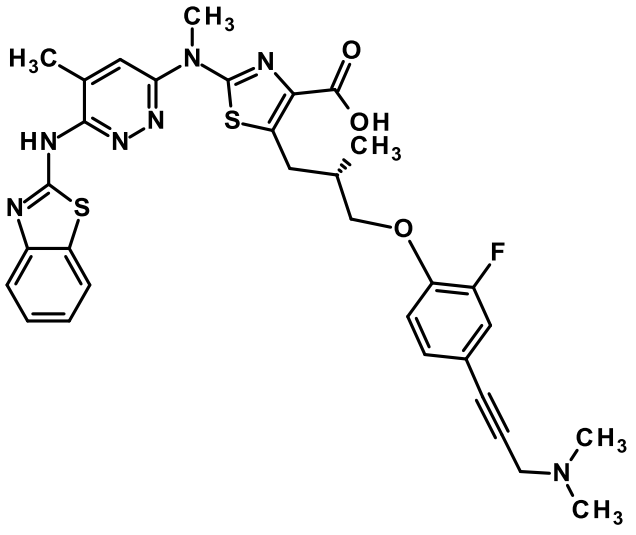
$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.18 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 1H), 6.46 (t, J=5.6 Гц, 1h), 4.62 - 4.48 (m, 1h), 4.36-4.22 (m, 4h), 3.87-3.79 (m, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.11 - 2.98 (m, 2h), 2.47 (s, 3h), 1.32 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.02 (t, 3h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[1-(етилкарбамоїл)азетидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (44 мг, 0,08 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали 1М водний розчин гідроксиду літію (0,4 мл, 0,4 ммоль, 5 екв.), і суміш нагрівали за 100 °С протягом 4,5 год. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням 5-95 % з градієнтом ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (27,4 мг, 0,05 ммоль, 66 %) [у вигляді солі літію].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{23}H_{25}N_8O_3S_2$: 525.1486, знайдено: 525.1516.

Приклад 161: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(2S)-3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфеноксі}-2-метилпропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[(2S)-3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метилпропіл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 3zf (40 мг, 0,09 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали продукт Синтезу 4a (37,6 мг, 0,09 ммоль, 1 екв.), N,N-діізопропілетиламін (0,05 мл, 0,28 ммоль, 3 екв.), карбонат цезію (90,2 мг, 0,28 ммоль, 3 екв.) і ксантфос (10,7 мг, 0,02 ммоль, 0,2 екв.) з подальшим додаванням тріс(дибензиліденацетон)дипаладію (0) (8,45 мг, 0,01 ммоль, 0,1 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом 24 год., і потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і водою, а органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-7 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої склоподібної речовини (30,7 мг, 0,04 ммоль, 41 %).

РХ/МС ($C_{40}H_{50}FN_7O_4SiS_2$) 804 $[M+H]^+$; RT 1.59 (PXMC-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.67 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 2h), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.07 - 3.94 (m, 2h), 3.78 (s, 2h), 3.76 - 3.68 (m, 2h), 3.37 (s, 3h), 3.32 - 3.26 (m, 1h), 3.18 - 3.06 (m, 1h), 2.60 - 2.52 (m, 1h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.19 (s, 6h), 1.30 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.04 (d, j=6.7 Гц, 3h), 0.97 - 0.88 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(2S)-3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метилпропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

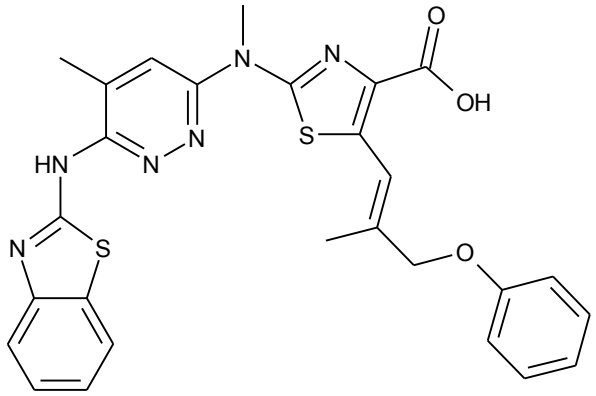
До розчину продукту зі Стадії A (30,7 мг, 0,04 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1M у тетрагідрофурані, 0,22 мл, 0,22 ммоль, 6 екв.) і етилендіамін (0,02 мл, 0,22 ммоль, 6 екв.) в тетрагідрофурані (5 мл), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, водну фазу екстрагували етилацетатом (x2) і потім дихлорметаном (x2), і об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі з отриманням цільового продукту, який безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(2S)-3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метилпропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (38 мг, 0,06 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали 1M водний розчин гідроксиду літію (0,56 мл, 0,56 ммоль, 10 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом 2,5 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та очищали за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, C18 13 г колонка RediSep) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу у воді з отриманням коричневого скла. Речовину розчиняли в суміші дихлорметану та метанолу, і наносили на 2 г картридж PE-AX (попередньо кондиційований дихлорметаном, потім метанолом). Картридж промивали дихлорметаном з подальшим промиванням метанолом, потім елюювали 10 % мурашиної кислотою в дихлорметані, і розчинник видаляли та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді коричневої склоподібної речовини (6,4 мг, 0,01 ммоль, 18 %) [у вигляді солі мурашиної кислоти].

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{32}H_{33}FN_7O_3S_2$: 646.2065, знайдено: 646.2110.

Приклад 162: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(1E)-2-метил-3-феноксипроп-1-ен-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-5-[(1E)-2-метил-3-феноксипроп-1-ен-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5m (160 мг, 0,26 ммоль, 1 екв.) у толуолі (3 мл) додавали фенол (34 мкл, 0,38 ммоль, 1.5 екв.), трифенілфосфін (100 мг, 0,38 ммоль, 1,5 екв.) і діізопропілазодикарбоксилат (75 мкл, 0,38 ммоль, 1.5 екв.), і суміш нагрівали за 120 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і водою, і органічну фазу відділяли та сушили (ПТФЕ-фазороздільовач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 60 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої смоли (100 мг, 0,14 ммоль, 56 %).

РХ/МС ($C_{35}H_{42}N_6O_4SiS_2$) 703 $[M+H]^+$; RT 3.12 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.36-7.21 (m, 4H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.26 (Q, J=7.1 Гц, 1h), 3.81 (s, 3h), 3.76 - 3.68 (m, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.06 (s, 3h), 1.28 (t, 3h), 0.97-0.88 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(1E)-2-метил-3-феноксипроп-1-ен-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (496 мг, 0,71 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (15 мл) додавали етилендіамін (141 мкл, 2,12 ммоль, 3 екв.) і фторид тетрабутиламонію (1M в тетрагідрофурані; 2,12 мл, 2,12 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 70 °C протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою, а органічну фазу сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (37 мг, 0,06 ммоль, 9 %).

РХ/МС ($C_{29}H_{28}N_6O_3S_2$) 573 $[M+H]^+$; RT 2.65 (PXMC-V-C).

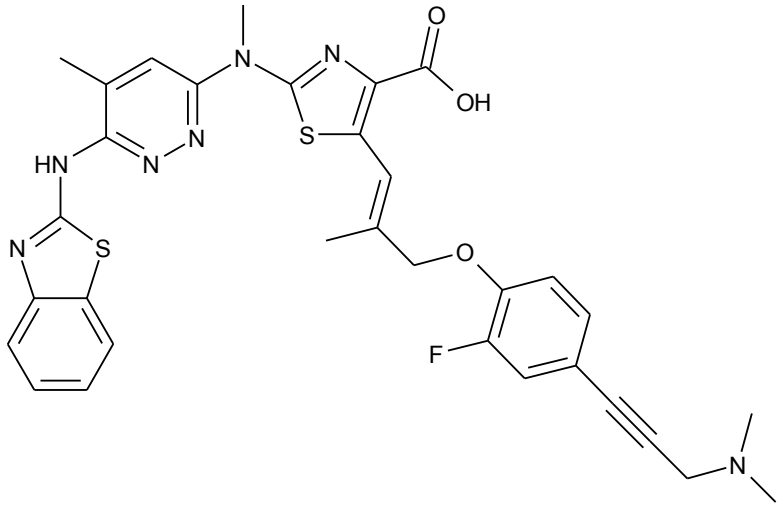
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.91 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 4.67 (s, 2h), 4.26 (Q, J=7.1 Гц, 2h), 3.80 (s, 3h), 2.47 (s, 3h), 2.05 (s, 3h), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3h).

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(1E)-2-метил-3-феноксипроп-1-ен-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (37 мг, 0,06 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (27,1 мг, 0,65 ммоль, 10 екв.), і суміш нагрівали за 110 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та очищали за допомогою автоматичної колонокової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 10 % 7 н.метанольного розчину аміаку в дихлорметані з отриманням темно-жовтої твердої речовини. Тверду речовину розтирали з ацетонітрилом, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (12,1 мг, 0,02 ммоль, 34 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{27}H_{25}N_6O_3S_2$: 545.1424, знайдено: 545.1426.

Приклад 163: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(1E)-3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метилпроп-1-ен-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[(1E)-3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метилпроп-1-ен-1-іл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5m (618 мг, 0,99 ммоль, 1 екв.) у толуолі (18 мл) додавали продукт Синтезу 6b (286 мг, 1,48 ммоль, 1,5 екв.), трифенілфосфін (388 мг, 1,48 ммоль, 1,5 екв.) і діізопропілазодикарбоксилат (291 мкл, 1,48 ммоль, 1,5 екв.), і суміш нагрівали за 120 °C протягом 1 год. під мікрохвильовим опроміненням. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і водою, і органічну фазу відділяли та сушили (ПТФЕ-фазорозділювач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої олії (406 мг, 0,52 ммоль, 51 %).

PX/MC ($C_{40}H_{48}FN_7O_4SiS_2$) 802 $[M+H]^+$; RT 2.68 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86-7.80 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.38-7.21 (m, 5H), 5.86 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.25 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 2h), 3.41 (s, 2h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.22 (s, 6H), 2.05 (s, 3h), 1.28 (t, j=7.1 Гц, 3h), 0.97 - 0.85 (m, 2h), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(1E)-3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метилпроп-1-ен-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (406 мг, 0,51 ммоль, 1 екв.) в ацетонітрилі (5 мл) додавали поліфтороводень-піридиній (0,88 мл, 10,1 ммоль, 20 екв.), і суміш нагрівали за 60 °C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між дихлорметаном і 2 н. водним розчином гідроксиду натрію (25 мл), і органічну фазу відокремлювали і сушили (ПТФЕ-фазорозділювач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (139 мг, 0,21 ммоль, 41 %).

PX/MC ($C_{34}H_{34}FN_7O_3S_2$) 672 $[M+H]^+$; RT 2.07 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 11.56 (BR s, 1H), 7.90 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.44-7.28 (m, 3H), 7.27-7.17 (m, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.27 (q, J=7.2 Гц, 2h), 3.81 (s, 3h), 3.43 (s, 2h), 2.47 (s, 3h), 2.23 (s, 6h), 2.06 (s, 3h), 1.29 (t, j=7.1 Гц, 3h).

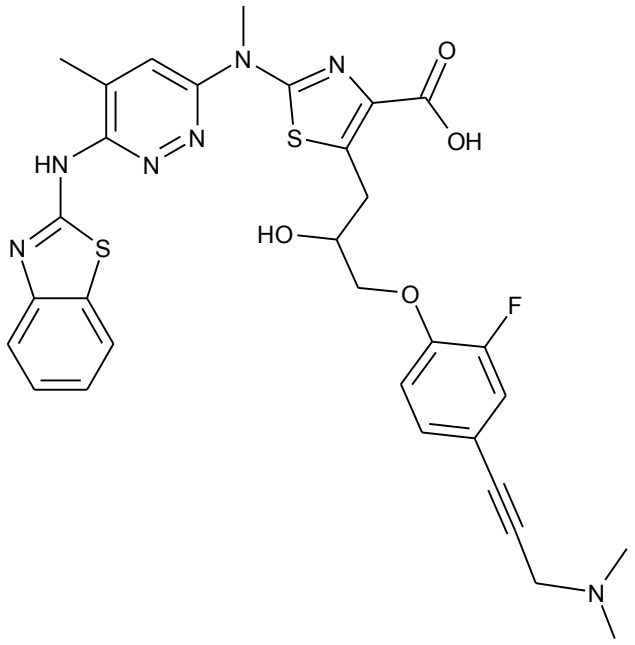
Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(1E)-3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метилпроп-1-ен-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (139 мг, 0,21 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (10 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (86,8 мг, 2,07 ммоль, 10 екв.), і суміш нагрівали за 110 °C протягом 4 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, а розчинник видаляли за допомогою ротаційного упарювання. Очищення за допомогою автоматичної колонокової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-25 % 7 н. метанольного розчину аміаку в дихлорметані призводило до отримання твердої речовини. Речовину розтирали з ацетонітрилом,

відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (77,9 мг, 0,12 ммоль, 59 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{32}H_{31}FN_7O_3S_2$: 644.1908, знайдено: 644.1908.

Приклад 164: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-гідроксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-(оксан-2-ілокси)пропіл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Продукт Синтезу 4a (150 мг, 0,37 ммоль, 1,16 екв.) і продукт Синтезу 3zg (165 мг, 0,32 ммоль, 1 екв.) додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (29,1 мг, 0,03 ммоль, 0,1 екв.) і ксантфосу (36,8 мг, 0,06 ммоль, 0,2 екв.) в 1,4-діоксані (8 мл). Додавали карбонат цезію (310 мг, 0,95 ммоль, 3 екв.) та N,N-діізопропілетиламін (0,2 мл, 0,95 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали в запаяній трубці за 125 °C протягом 18 год. Суспензії давали охолодитися та суміш фільтрували через целіт, тверді речовини промивали етилацетатом (30 мл) і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (20 г силікагелю) з елююванням з градієнтом 0 - 2,5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді темно-коричневої смоли (230 мг, 0,26 ммоль, 81 %).

PX/MC ($C_{44}H_{56}FN_7O_6SiS_2$) 890 $[M+H]^+$; RT 1.59 (PXMC-V-B1)

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-гідроксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (225 мг, 0,25 ммоль, 1 екв.) у хлороформі (4,5 мл), охолодженому у воді з льодом, додавали трифтороцтову кислоту (0,5 мл, 6,32 ммоль, 25 екв.), і суміш перемішували протягом 1 год. за 0 °C і протягом 18 год. за температури навколишнього середовища. Додавали дихлорметан (50 мл), і суміш послідовно промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (30 мл), водою (2 × 30 мл) і соляним розчином (30 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (20 г силікагелю) з елююванням з градієнтом 0-5 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді темно-жовтої твердої речовини (98 мг, 0,15 ммоль, 57 %).

PX/MC ($C_{33}H_{34}FN_7O_4S_2$) 676 $[M+H]^+$; RT 1.15 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86 - 7.63 (m, 2H), 7.48 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 6.96 - 6.85 (m, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 3H), 4.16 - 4.01 (m, 2h), 3.92 - 3.76 (m, 3h), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.44 (m, 1h), 3.42 (s, 3h), 2.44 (s, 3h), 2.34 (s, 6h), 1.43 (t, j=7.1 Гц, 3h).

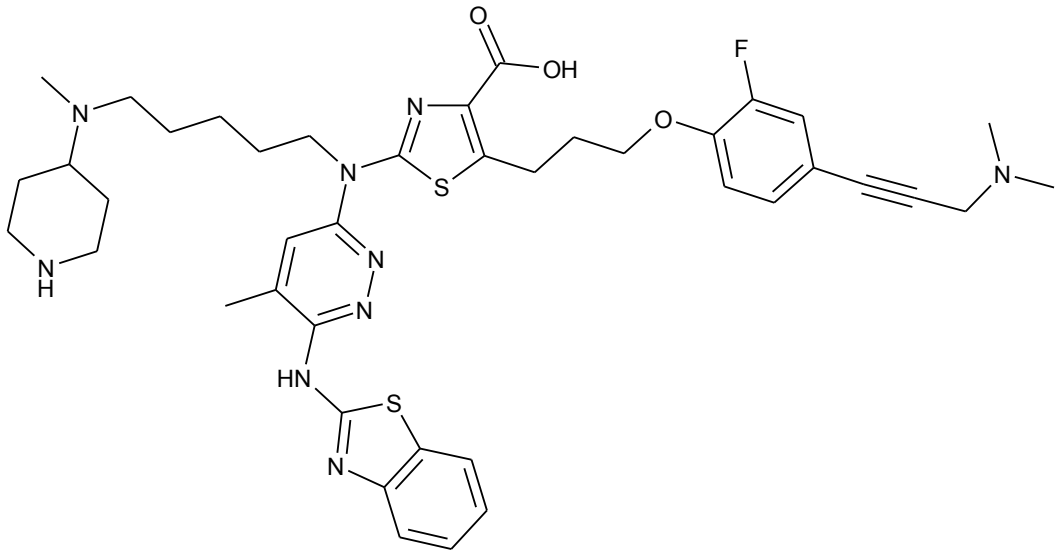
Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-гідроксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (90 мг, 0,13 ммоль, 1 екв.) в 1: 3 суміші 1,4-діоксан / вода (2

мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (11,2 мг, 0,27 ммоль, 2 екв.) і суспензію нагрівали за 40 °С протягом 7 год. Реакційній суміші давали охолодитися і отриманий в результаті розчин підкисляли оцтовою кислотою до pH 5 з отриманням жовтого осаду. Тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали водою та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (54 мг, 0,08 ммоль, 63 %).

MCBP-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{31}H_{31}FN_7O_4S_2$: 648.1857, знайдено: 648.1888.

Приклад 165: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[метил(4-піперидил)аміно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[5-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)-метиламіно]пентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту Синтезу 5f і терт-бутил 4-(метиламіно)піперидин-1-карбоксилату як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

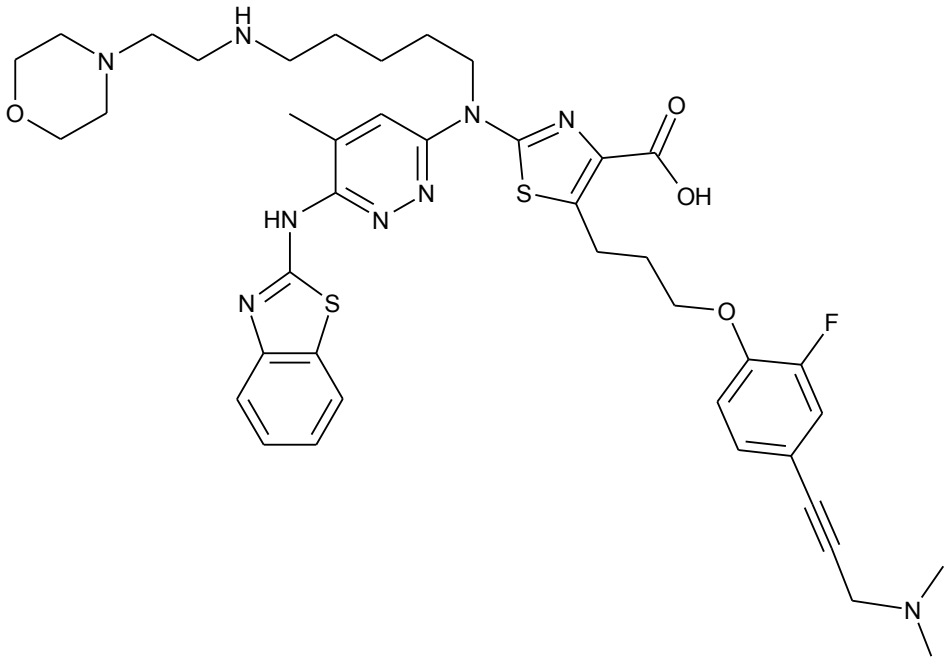
MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{53}H_{74}FN_9O_6S_2Si$: 522.7551, знайдено: 522.7542.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[метил(4-піперидил)аміно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{41}H_{52}FN_9O_3S_2$: 400.6804, знайдено: 400.6803.

Приклад 166: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-(2-морфоліноетиламіно)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]-[5-(2-морфоліноетиламіно)пентил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту Синтезу 5f і 2-морфоліноетанаміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

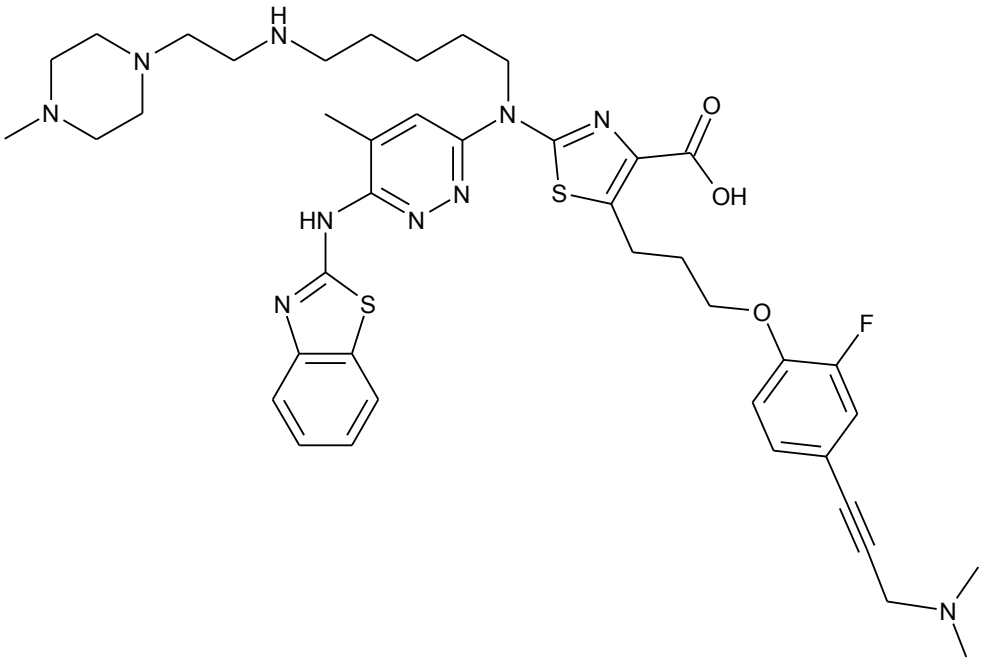
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (dm, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.14 (t, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.72 (m, 2h), 3.52 (m, 4h), 3.38 (s, 2h), 3.26 (m, 2h), 2.56 (t, 2h), 2.49 (t, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.32 (t, 2h), 2.31 (m, 4h), 2.19 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.69 (m, 2h), 1.47 (m, 2h), 1.37 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{48}H_{68}FN_9O_5S_2Si$: 480.7269, знайдено: 480.7264.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-(2-морфоліноетиламіно)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{41}H_{52}FN_9O_4S_2$: 408.6779, знайдено: 408.6769.

Приклад 167: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно]пентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ тозилатом, починаючи з продукту Синтезу 5F і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанаміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

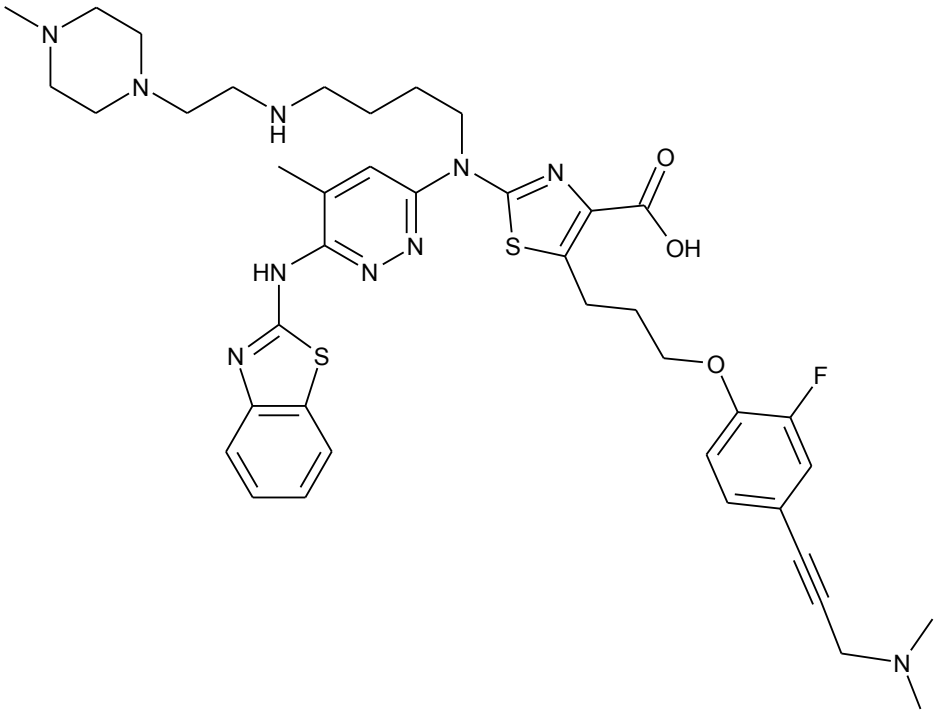
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (dm, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.50-2.10 (brs, 4H), 2.50-2.10 (brs, 4H), 2.48 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (t, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{49}H_{71}FN_{10}O_4S_2Si$: 487.2422, знайдено: 487.2422.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{42}H_{55}FN_{10}O_3S_2$: 415.19366, знайдено: 415.1939.

Приклад 168: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно]бутил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно]бутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування утвореним in situ тозилатом, починаючи з продукту Синтезу 5d і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанаміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

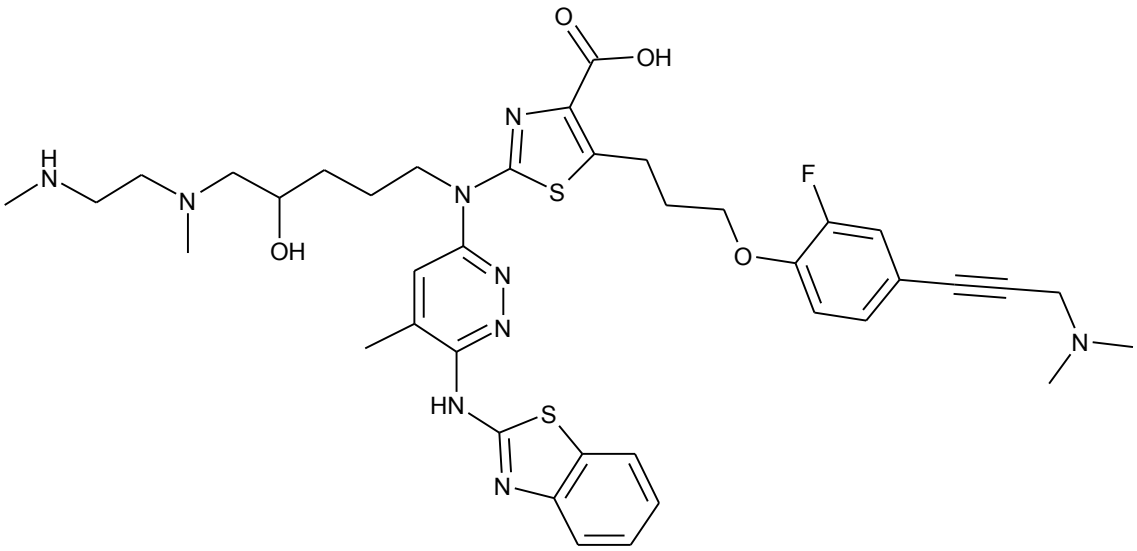
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 2.50-2.00 (brs, 8H), 7.84 (dm, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2h), 4.38 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.78 (s, 3h), 3.72 (m, 2h), 3.39 (s, 2h), 3.27 (t, 2h), 2.56 (t, 2h), 2.54 (t, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.31 (t, 2h), 2.20 (BRS, 6h), 2.13 (m, 2H), 2.06 (s, 3h), 1.71 (m, 2h), 1.47 (m, 2h), 0.92 (m, 2h), -0.11 (s, 9H); MCBP-EPI (m/z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{48}H_{69}FN_{10}O_4S_2Si$: 480.2344, знайдено: 480.2340.

Стадія B:2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно]бутил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m/z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{41}H_{53}FN_{10}O_3S_2$: 408.1858, знайдено: 408.1857.

Приклад 169: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-[метил-[2-(метиламіно)етил]аміно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[[5-[2-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]етилметиламіно]-4-[трет-бутил(дифенил)силіл]оксипентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

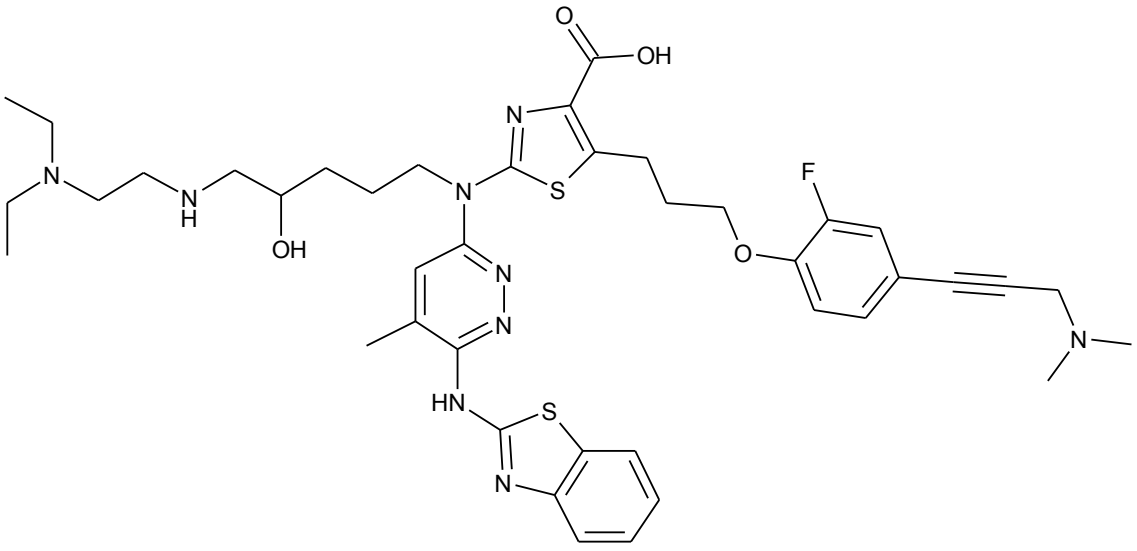
Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, починаючи з продукту Синтезу 5b і трет- бутил N-метил-N-[2 - (метиламіно)етил]карбамату як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-[метил-[2-(метиламіно)етил]аміно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{39}H_{49}FN_9O_4S_2$: 790.3327, знайдено: 790.3317.

Приклад 170: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-(діетиламіно)етиламіно]-4-гідроксипентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[[4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-5-[2-(діетиламіно)етиламіно]пентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

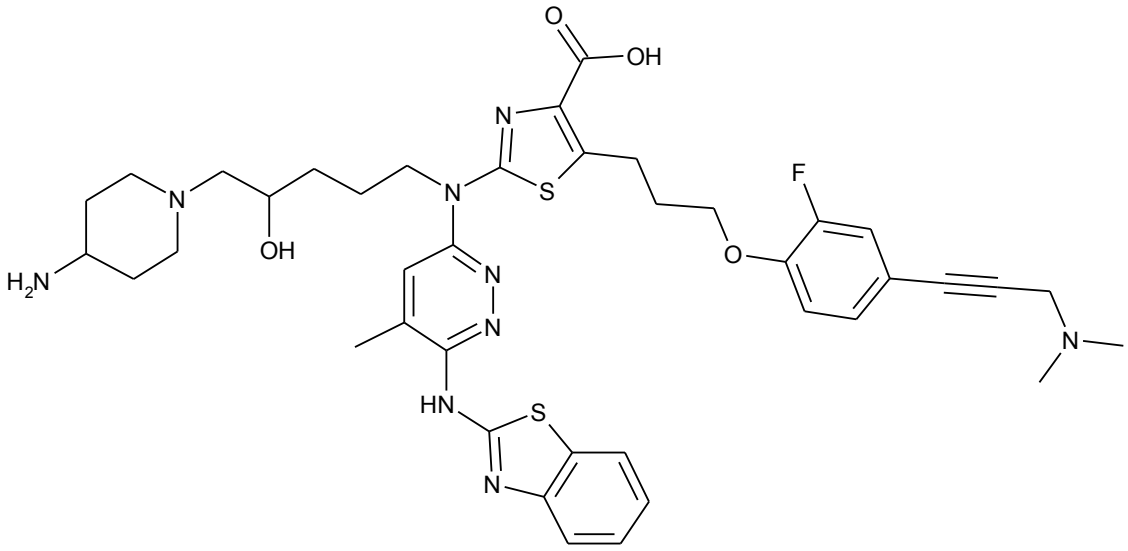
Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, починаючи з продукту Синтезу 5b і N',N'-діетилетан-1,2-діаміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-(діетиламіно)етиламіно]-4-гідроксипентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{41}H_{53}FN_9O_4S_2$: 818.3640, знайдено: 818.3613.

Приклад 171: 2-[[5-(4-аміно-1-піперидил)-4-гідроксипентил]-[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[[5-[4-(трет-бутоксикарбоніламіно)-1-піперидил]-4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

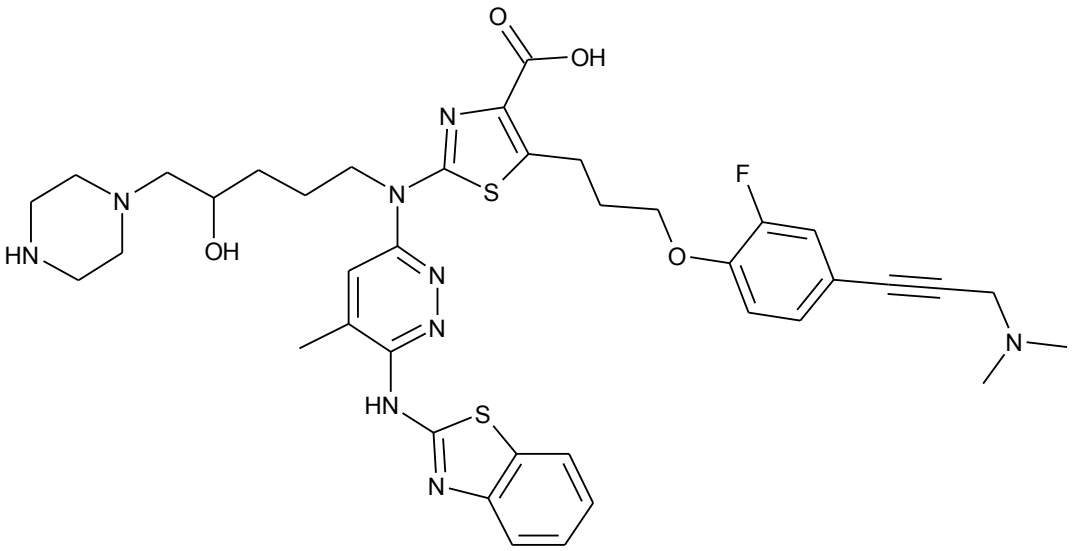
Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, починаючи з продукту Синтезу 5b і трет- бутил N-(4-піперидил)карбамату як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

Стадія B: 2-[[5-(4-аміно-1-піперидил)-4-гідроксипентил]-[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{40}H_{49}FN_9O_4S_2$: 802.3327, знайдено: 802.3324.

Приклад 172: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідрокси-5-піперазин-1-ілпентил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[[5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

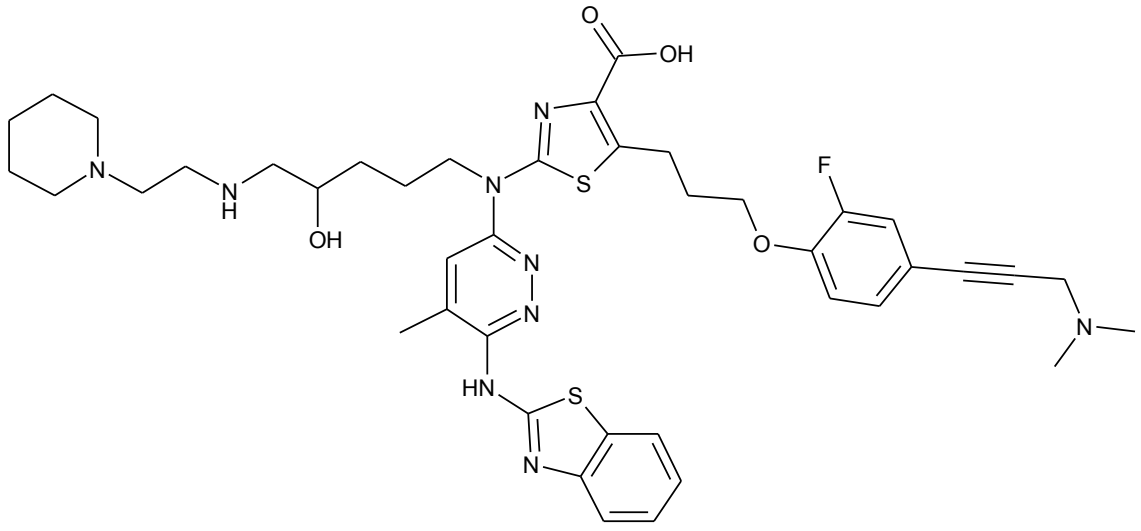
Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, починаючи з продукту Синтезу 5b і трет- бутил піперазин-1-карбоксилату як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідрокси-5-піперазин-1-ілпентил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{39}H_{48}FN_9O_4S_2$: 394.6622, знайдено: 394.6614.

Приклад 173: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-[2-(1-піперидил)етиламіно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[[4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-5-[2-(1-піперидил)етиламіно]пентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, починаючи з продукту Синтезу 5B і 2-(1-піперидил)етанаміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

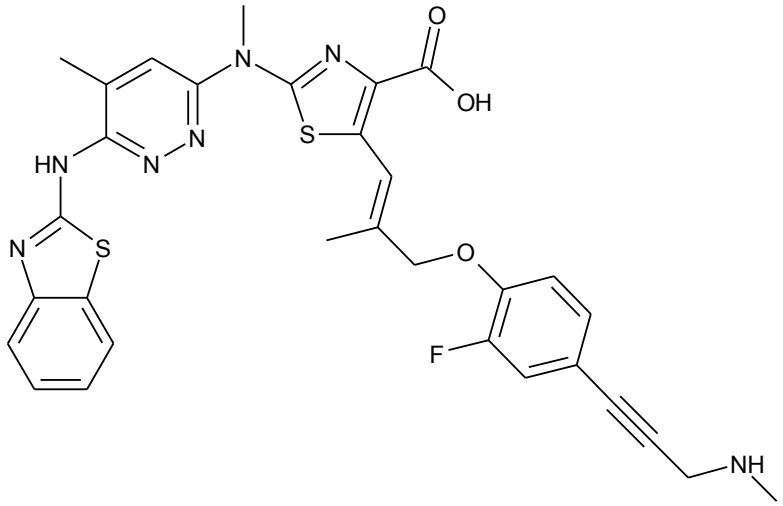
Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-[2-(1-піперидил)етиламіно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-

фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{42}H_{54}FN_9O_4S_2$: 415.6857, знайдено: 415.6853.

Приклад 174: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(1E)-3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]фенокси}-2-метилпроп-1-ен-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[(1E)-3-[4-(3-{[(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно}проп-1-ін-1-іл)-2-фторфенокси]-2-метилпроп-1-ен-1-іл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5m (641 мг, 1,02 ммоль, 1 екв.) у толуолі (18 мл) додавали продукт Синтезу 6a (428 мг, 1,53 ммоль, 1,5 екв.), трифенілфосфін (402 мг, 1,53 ммоль, 1,5 екв.) і діізопропілазодикарбоксилат (0,3 мл, 1,53 ммоль, 1,5 екв.), і суміш нагрівали за 120 °C протягом 1 год. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і водою, і органічну фазу відділяли та сушили (ПТФЕ-фазорозділювач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 24 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 40 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (380 мг, 0,43 ммоль, 42 %).

РХ/МС ($C_{44}H_{54}FN_7O_6SiS_2$) 888 $[M+H]^+$; RT 1.43 (PXMC-V-B2)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.86-7.81 (m, 1h), 7.71 (d, 1h), 7.51-7.40 (m, 2h), 7.39-7. 32 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 4H), 5.86 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.32-4.17 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.06 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.28 (t, 3H), 0.97-0.88 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(1E)-3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]фенокси}-2-метилпроп-1-ен-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (380 мг, 0,43 ммоль, 1 екв.) в ацетонітрилі (5 мл) додавали поліфтороводень-піридиній (744 мкл, 8,56 ммоль, 20 екв.), і суміш нагрівали за 60 °C протягом 3 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища, потім розподіляли між дихлорметаном і 2 н.водним розчином гідроксиду натрію, водну фазу екстрагували 1:3 сумішшю ізопропанол / дихлорметан, і об'єднану органіку сушили (ПТФЕ-фазорозділювач) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0-6 % метанолу в дихлорметані призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (133 мг, 0,2 ммоль, 47 %).

РХ/МС ($C_{33}H_{32}FN_7O_3S_2$) 658 $[M+H]^+$; RT 2.02 (PXMC-V-C)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.90 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Гц, 1h), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.27 (q, j=7.1 Гц, 2h), 3.81 (s, 3h), 3.49 (s, 2h), 2.48 (d, j=1.0 Гц, 3h), 2.34 (s, 3h), 2.07 (s, 3h), 1.29 (t, 3h).

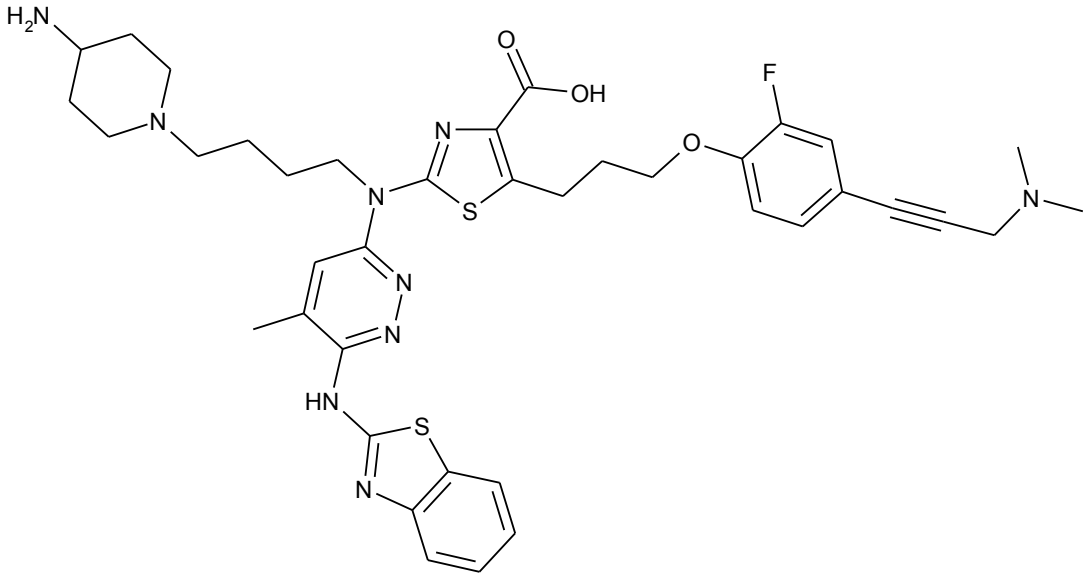
Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(1E)-3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]фенокси}-2-метилпроп-1-ен-1-іл]-1,3-тіазол-4-карбонова

кислота

До розчину продукту зі Стадії B (133 мг, 0,2 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані (6 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (84,9 мг, 2,02 ммоль, 10 екв.), і суміш нагрівали за 110 °C протягом 4 год. Реакційній суміші давали охолодитися до температури навколишнього середовища та очищали за допомогою автоматичної колонокової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 12 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 25 % 7 н.метанольного розчину аміаку в дихлорметані з отриманням твердої речовини. Тверду речовину розтирали з ацетонітрилом, відфільтровували та сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (4,32 мг, 0,01 ммоль, 3 %).

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{31}H_{29}FN_7O_3S_2$: 630.1752, знайдено: 630.1781.

Приклад 175: 2-[4-(4-аміно-1-піперидил)бутил-[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[4-[4-(трет-бутоксикарбоніламіно)-1-піперидил]бутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту синтезу 5d і трет- бутил N-(4-піперидил)карбамату як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

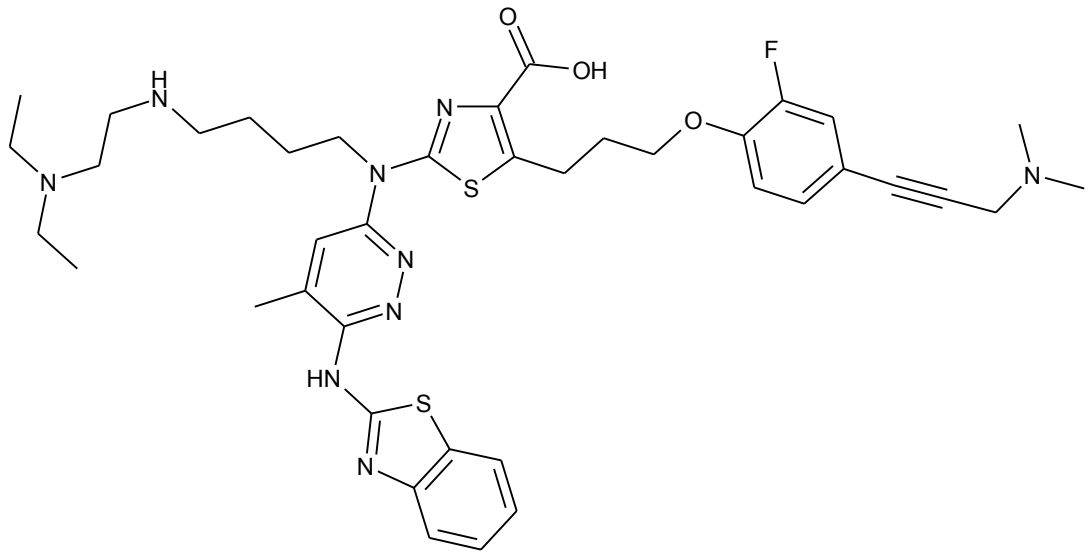
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.65 (q, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.80 (brs, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.77 (m, 2h), 3.54 (BRS, 1h), 3.36/3.00 (BRS, 4H), 3.29 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.52 (BRS, 6h), 2.48 (D, 3H), 2.15 (m, 2h), 1.94/1.66 (m+m, 4h), 1.79 (m, 2h), 1.76 (m, 2h), 1.40 (s, 9H), 0.94 (m, 2h), -0.07 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{51}H_{71}FN_9O_6S_2Si$: 1016.4716, знайдено: 1016.4704.

Стадія B: 2-[4-(4-аміно-1-піперидил)бутил-[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{39}H_{46}FN_9O_3S_2$: 772.3222, знайдено: 772.3228.

Приклад 176: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-[2-(діетиламіно)етиламіно]бутил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[4-[2-(діетиламіно)етиламіно]бутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту синтезу 5d і N',N'-діетилетан-1,2-діаміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

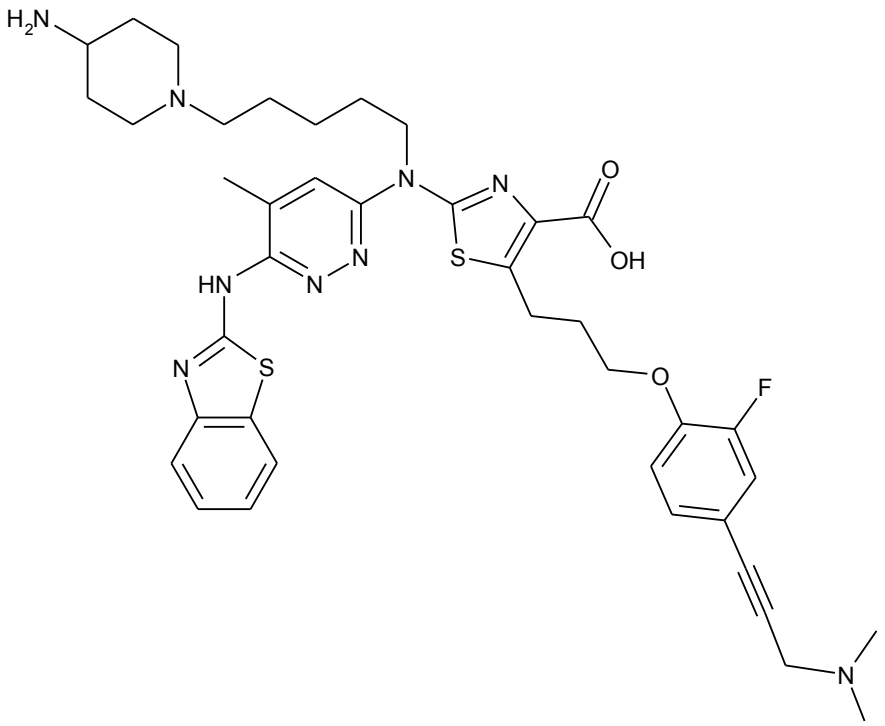
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (dm, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.15 (t, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.72 (m, 2h), 3.38 (s, 2h), 3.27 (t, 2h), 2.57 (t, 2h), 2.51 (t, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.41 (t, 2h), 2.40 (Q, 4h), 2.19 (s, 6h), 2.12 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.48 (m, 2h), 0.92 (m, 2h), 0.89 (t, 6h), -0.11 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{47}H_{67}FN_9O_4S_2Si$: 932.4505, знайдено: 932.4489.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-[2-(діетиламіно)етиламіно]бутил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{40}H_{52}FN_9O_3S_2$: 394.6804, знайдено: 394.6802.

Приклад 177: 2-[5-(4-аміно-1-піперидил)пентил-[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[5-[4-(трет-бутоксикарбоніламіно)-1-піперидил]пентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту Синтезу 5f і трет-бутил N-(4-піперидил)карбамату як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

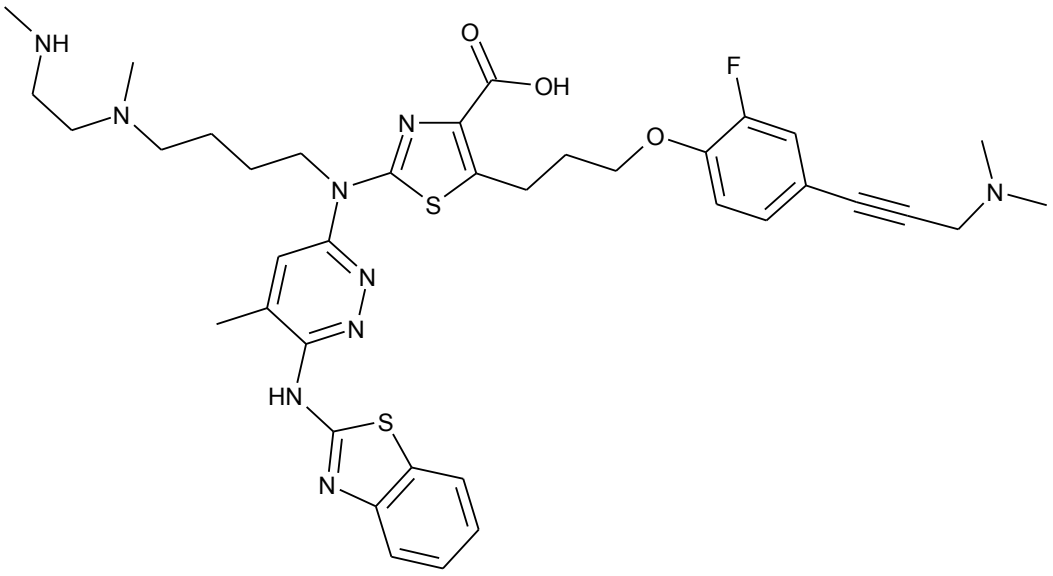
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.91-7.18 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (t, 2h), 3.53 (s, 2H), 3.49/3.31 (m+m, 4h), 3.27 (t, 2h), 2.94 (t, 2h), 2.91 (m, 1h), 2.47 (s, 3h), 2.30 (s, 6h), 2.13 (m, 2h), 1.89/1.60 (m+m, 4H), 1.73 (m, 2h), 1.70 (m, 2H), 1.38 (m, 2h), 1.38 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.92 (t, 2h), -0.11 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{52}H_{74}FN_9O_6S_2Si$: 515.7473, знайдено: 515.74725.

Стадія B: 2-[5-(4-аміно-1-піперидил)пентил-[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{40}H_{50}FN_9O_3S_2$: 393.6726, знайдено: 393.6723.

Приклад 178: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-[метил-[2-(метиламіно)етил]аміно]бутил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[4-[2-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]етилметиламіно]бутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту Синтезу 5d і трет- бутил N-метил-N-[2 - (метиламіно)етил]карбамату як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

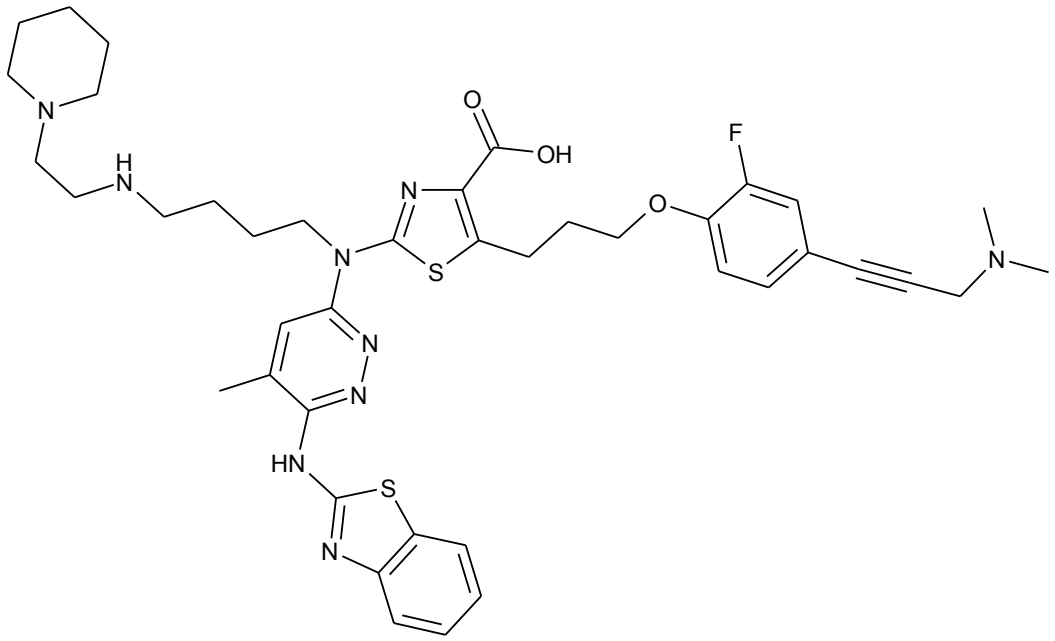
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (dm, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.19 (brm, 2H), 2.71 (brs, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (t, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.31 (brs, 9H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{50}H_{71}FN_9O_6S_2Si$: 1004.4716, знайдено: 502.73931.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-[метил-[2-(метиламіно)етил]аміно]бутил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{38}H_{48}FN_9O_3S_2$: 380.6647, знайдено: 380.6640.

Приклад 179: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-[2-(1-піперидил)етиламіно]бутил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]-[4-[2-(1-піперидил)етиламіно]бутил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту Синтезу 5d і 2-(1-піперидил)етанаміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

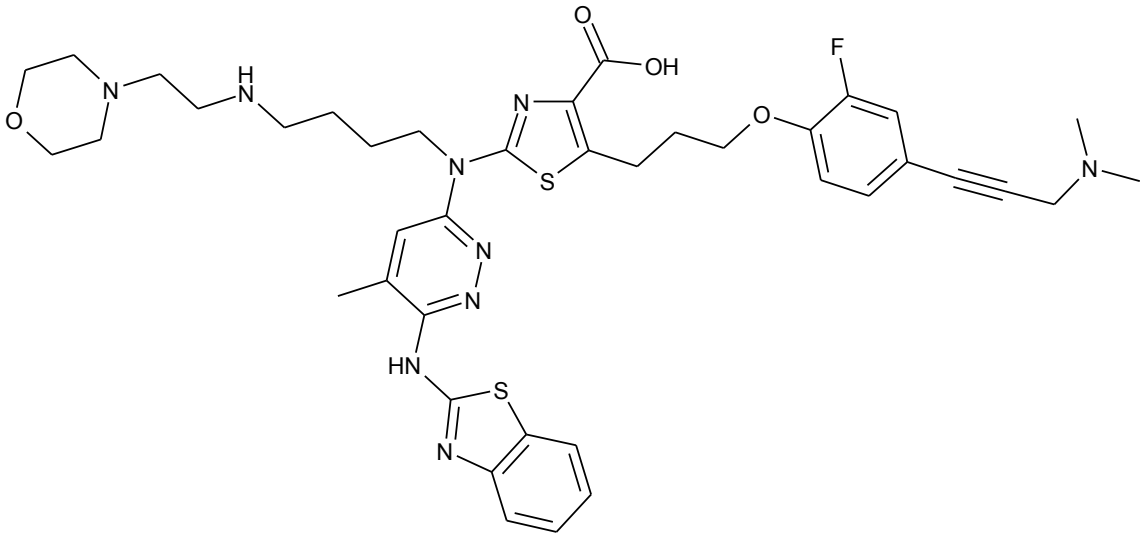
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.79 (dm, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.17 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.63 (brs, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.60 (brm, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (brs, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.43 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), -0.07 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{48}H_{67}FN_9O_4S_2Si$: 944.4505, знайдено: 944.44978.

Стадія В: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-[2-(1-піперидил)етиламіно]бутил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії А, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{41}H_{51}FN_9O_3S_2$: 800.3535, знайдено: 800.3540.

Приклад 180: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-(2-морфоліноетиламіно)бутил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]-[4-(2-морфоліноетиламіно)бутил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту Синтезу 5d і 2-морфоліноетанаміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

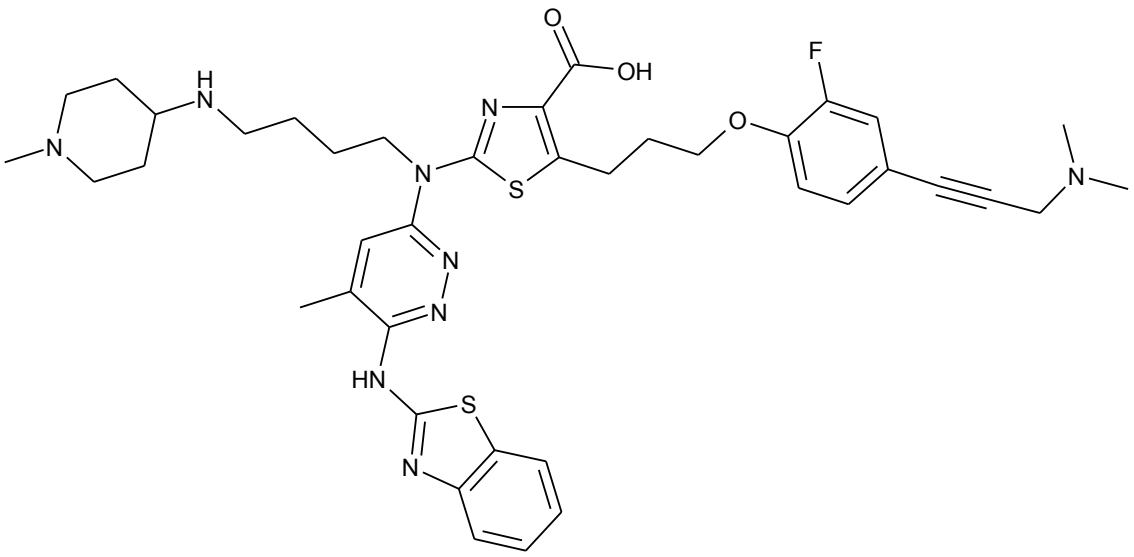
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.81 (dm, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.28 (dm, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.17 (t, 2h), 3.85 (BRS, 2h), 3.79 (s, 3h), 3.72 (m, 2h), 3.56 (m, 4h), 3.27 (t, 2h), 3.01 (t, 2h), 2.99 (t, 2h), 2.58 (BRM, 2H), 2.51 (BRS, 6H), 2.47 (s, 3h), 2.39 (BRM, 4h), 2.13 (m, 2h), 1.84-1.68 (m, 4H), 0.92 (m, 2h), -0.11 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{47}H_{66}FN_9O_5S_2Si$: 473.7186, знайдено: 473.7183.

Стадія B: -[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-(2-морфоліноетиламіно)бутил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{40}H_{50}FN_9O_4S_2$: 401.6700, знайдено: 401.6697.

Приклад 181: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-[(1-метил-4-піперидил)аміно]бутил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-[(1-метил-4-піперидил)аміно]бутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту Синтезу 5d і 1-метилпіперидин-4-аміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

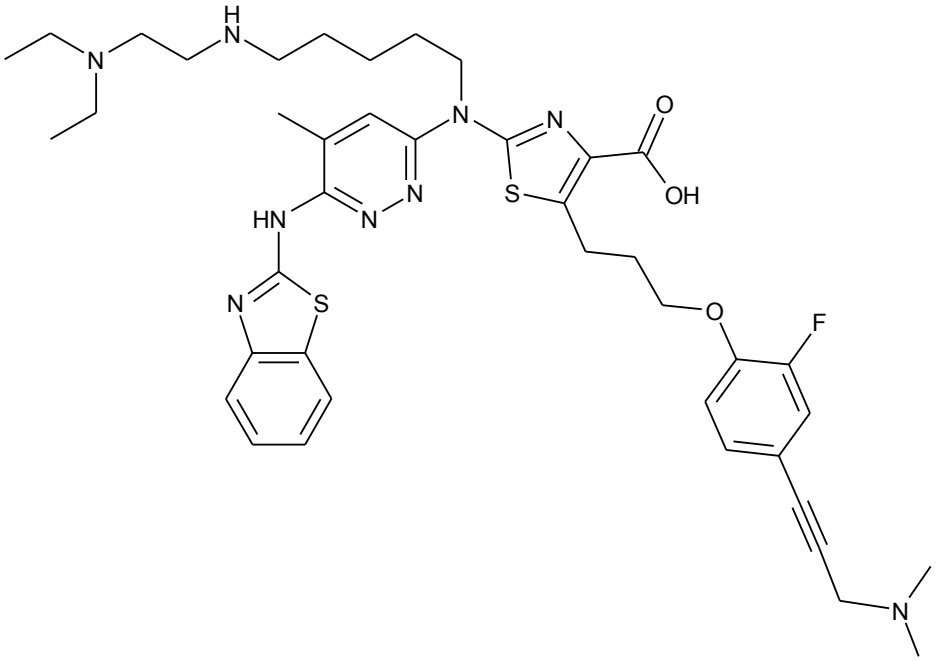
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (dm, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.14 (t, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.72 (m, 2h), 3.38 (s, 2h), 3.26 (t, 2h), 2.65/1.84 (M+M, 4H), 2.56 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.19 (s, 6h), 2.12 (m, 2h), 2.09 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.7/1.19 (m+m, 4h), 1.46 (m, 2h), 0.92 (m, 2h), -0.11 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{47}H_{64}FN_9O_4S_2Si$: 465.7211, знайдено: 465.7210.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-[(1-метил-4-піперидил)аміно]бутил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{40}H_{48}FN_9O_3S_2$: 393.6726, знайдено: 393.6735.

Приклад 182: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-(діетиламіно)етиламіно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[5-[2-(діетиламіно)етиламіно]пентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту Синтезу 5f і N',N'-діетилетан-1,2-діаміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{48}H_{70}FN_9O_4S_2Si$: 473.7367, знайдено: 473.7360.

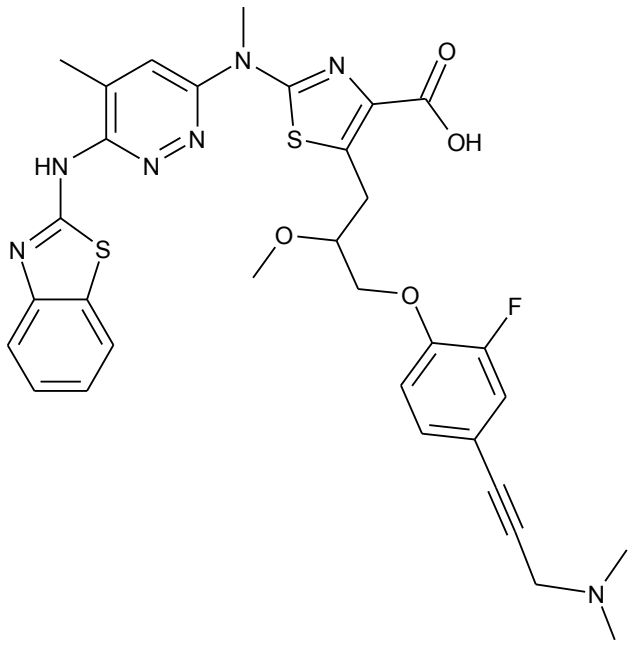
Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-(діетиламіно)етиламіно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в

суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{41}H_{53}FN_9O_3S_2$: 802.3691, знайдено: 802.3702.

Приклад 183: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метоксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-(2-метокси-3-{[тріс(пропан-2-іл)силіл]окси}пропіл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Продукт Синтезу 4a (1,6 г, 3,93 ммоль, 1 екв.) і продукт Синтезу 3zh (1,75 г, 4,06 ммоль, 1,03 екв.) додавали до розчину тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (180 мг, 0,2 ммоль, 0,05 екв.) і ксантфосу (228 мг, 0,39 ммоль, 0,1 екв.) в 1,4-діоксані (40 мл). Додавали карбонат цезію (3,84 г, 11,8 ммоль, 3 екв.) та N,N-діізопропілетиламін (2,1 мл, 11,8 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали в запаяній трубці за 125 °C протягом 24 год. Суспензії давали охолодитися та суміш фільтрували через целіт, тверді речовини промивали 1,4-діоксаном (30 мл) і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням з градієнтом 0 - 25 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (2,49 мг, 3,11 ммоль, 79 %).

РХ/МС ($C_{38}H_{60}N_6O_5Si_2S_2$) 801 $[M+H]^+$; RT 1.74 (РХМС-V-B2)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.58 (dt, J=7.6, 0.9 Гц, 1H), 7.42 (d, J=1.2 Гц, 1h), 7.40 - 7.36 (m, 2h), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.39 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (DD, j=4.8, 2.4 Гц, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 2h), 3.60 - 3.49 (m, 2h), 3.45 (s, 3h), 3.32 - 3.15 (m, 1h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 1.42 (T, J=7.1 Гц, 3h), 1.16 - 1.02 (m, 21h), 1.01 - 0.92 (m, 2h), -0.07 (s, 9H).

Стадія B: етил 5-(3-гідрокси-2-метоксипропіл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (2,45 г, 3,06 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурані (15 мл), охолодженому у воді з льодом, додавали фторид тетрабутиламонію (1M в тетрагідрофурані; 10 мл, 9,17 ммоль, 3 екв.), і суміш перемішували протягом 60 хв за 0 °C. Реакційну суміш розподіляли між водою (75 мл) і етилацетатом (150 мл), і органічну фазу послідовно промивали водою (2 × 75 мл) і соляним розчином (75 мл), сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді блідо-жовтої / зеленої піни (1,83 г, 2,84 ммоль, 93 %).

РХ/МС ($C_{29}H_{40}N_6O_5SiS_2$) 645 $[M+H]^+$; RT 1.56 (РХМС-V-B1)

$^1$Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.59 (dt, J=7.6, 0.9 Гц, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (D, J=1.1 Гц, 1h), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.41 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 - 3.70 (m, 2h), 3.47 - 3.36 (m, 2h), 2.66 (t, j=6.6 Гц, 1h), 2.46 (d, j=1.0 Гц, 3h), 1.43 (t, 3h), 1.03 - 0.90 (m, 2h), -0.07 (s,

9H).

Стадія C: етил 5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)-2-метоксипропіл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії B (750 мг, 1,16 ммоль, 1 екв.) у толуолі (15 мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (0,5 мл, 2,33 ммоль, 2 екв.), 2-фтор-4-йодфенол (500 мг, 2,1 ммоль, 1.81 екв.) і трифенілфосфін (610 мг, 2,33 ммоль, 2 екв.), і суміш нагрівали за 100 °C протягом 18 год., потім давали охолодитися до температури навколишнього середовища та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (100 г силікагелю) з елююванням з градієнтом 0 - 35 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді помаранчевої смоли (1,2 г, 1,04 ммоль, 90 %).

РХ/МС ($C_{35}H_{42}FIN_6O_5SiS_2$) 865 $[M+H]^+$; RT 1.78 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.60 (d, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 5H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.72 (t, J=8.6 Гц, 1h), 5.85 (s, 2H), 4.40 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1h), 3.98 - 3.89 (m, 1h), 3.86 (s, 3h), 3.80 - 3.68 (m, 2h), 3.59 - 3.49 (m, 4h), 3.48 - 3.39 (m, 1h), 2.47 (s, 3h), 1.42 (t, j=7.1 Гц, 3h), 1.01 - 0.92 (m, 2h), -0.07 (s, 9H).

Стадія D: етил 5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метоксипропіл)-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії C (1,2 г, 1,04 ммоль, 1 екв.) у диметилформаміді (15 мл) додавали йодид міді (I) (19,8 мг, 0,1 ммоль, 0,1 екв.), дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (73 мг, 0,1 ммоль, 0,1 екв.) і диметил(проп-2-ін-1-іл)амін (0,25 мл, 2,32 ммоль, 2,23 екв.). Додавали N,N-діізопропілетиламін (0.55 мл, 3,12 ммоль, 3 екв.), і суміш нагрівали за 80 °C протягом 90 хв. Розчину давали охолодитися до температури навколишнього середовища і розподіляли між етилацетатом (100 мл) і водою (75 мл), і органічну фазу послідовно промивали водою (2 × 75 мл) і соляним розчином (75 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флешхроматографії (50 г силікагелю) з елююванням з градієнтом 0 - 100 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді коричневої смоли (460 мг, 0,56 ммоль, 54 %).

РХ/МС ($C_{40}H_{50}FN_7O_5SiS_2$) 820 $[M+H]^+$; RT 1.52 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2h), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 6.88 (t, J=8.7 Гц, 1h), 5.85 (s, 2H), 4.40 (Q, J=7.1 Гц, 2H), 4.19-4.06 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3h), 3.80 - 3.68 (m, 2h), 3.61 - 3.49 (m, 4H), 3.49 - 3.37 (m, 3h), 2.47 (t, j=0.9 Гц, 3h), 2.34 (s, 6H), 1.43 (t, 3h), 1.01 - 0.92 (m, 2H), -0.07 (d, j=0.7 Гц, 9H).

Стадія E: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метоксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії D (460 мг, 0,56 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (4 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1,1 мл, 14 ммоль, 25 екв.), і суміш перемішували протягом 72 год. за температури навколишнього середовища. Додавали дихлорметан (150 мл), і суміш послідовно промивали 10 % водним розчином карбонату калію (75 мл), водою (2 × 75 мл) і соляним розчином (75 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Розтирання з діетиловим ефіром (10 мл) призводило до твердої речовини, яку збирали шляхом фільтрування, промивали діетиловим ефіром (2 × 10 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді зеленого порошку (250 мг, 0,33 ммоль, 58 %).

РХ/МС ($C_{34}H_{36}FN_7O_4S_2$) 690 $[M+H]^+$; RT 1.23 (PXMC-V-B1)

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7.83 - 7.69 (m, 2H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2h), 6.94 (t, J=8.7 Гц, 1h), 4.47 (q, J=7.1 Гц, 2h), 4.28 - 4.06 (m, 2h), 4.05 - 3.95 (m, 1h), 3.95 - 3.82 (m, 3h), 3.72 - 3.64 (m, 1h), 3.60 (s, 3h), 3.57 - 3.52 (m, 1h), 3.50 (s, 2h), 2.51 (s, 3h), 2.41 (s, 6h), 1.49 (t, j=7.1 Гц, 3h).

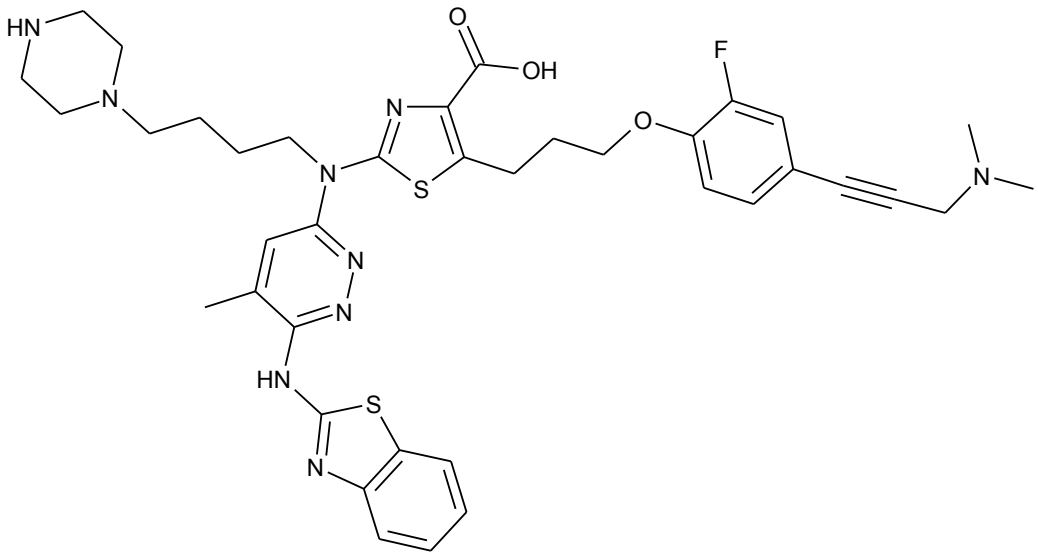
Стадія F: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метоксипропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії E (240 мг, 0,31 ммоль, 1 екв.) в 1: 2 суміші 1,4-діоксану (6 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (131 мг, 3,13 ммоль, 10 екв.) і суспензію нагрівали за 60 °C протягом 1 год. Реакційній суміші давали охолодитися та фільтрували через целіт, а тверді речовини промивали водою (4 мл). Фільтрат підкисляли оцтовою кислотою до pH 6 з отриманням суспензії, тверді речовини збирали шляхом фільтрування, промивали водою (20 мл) і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді твердої зеленої речовини (110 мг, 0,17 ммоль, 53 %).

МСВР-EPI (m / z) $[M+H]^+$, розраховано для $C_{32}H_{33}FN_7O_4S_2$: 662.2014, знайдено: 662.2052.

Приклад 184: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-піперазин-1-

ілбутил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[4-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)бутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту Синтезу 5d і трет-бутил піперазин-1-карбоксилату як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

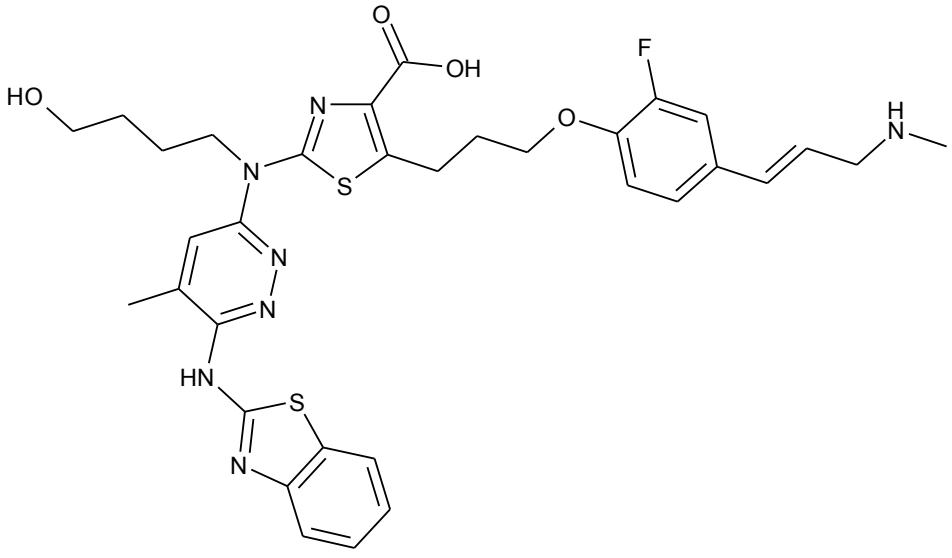
MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{50}H_{69}FN_9O_6S_2Si$: 1002.4560, знайдено: 1002.4544.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-піперазин-1-ілбутил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{38}H_{46}FN_9O_3S_2$: 379.6569, знайдено: 379.6565.

Приклад 185: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[(E)-3-(метиламіно)проп-1-еніл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: трет-бутил N-метил-N-[(E)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)аліл]карбамат

Суміш 1,50 г трет-бутил N-метил-N-проп-2-інілкарбамату (8,86 ммоль, 1 екв.), 1,70 г 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (13,30 ммоль, 1,5 екв.), 90 мг N,N-діетилетанаміну (0,89 ммоль, 0,1 екв.) і 229 мг хлоридобіс(η$^5$-циклопентадієніл)гідридоцирконію (реагент Шварца) (0,89 ммоль, 0,1 екв.) перемішували за 65 °C протягом ночі. Після завершення реакції додавали EtOAc і конц. розчин $NH_4Cl$, органічний шар відокремлювали та промивали за допомогою конц. $NaHCO_3$, конц. NaCl сушили над $MgSO_4$, фільтрували і потім концентрували на целіті. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 1347 мг (51 %) цільового продукту у вигляді безбарвної в'язкої олії.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 6.38 (dt, 1H), 5.35 (dt, 1H), 3.84 (dd, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.21 (s, 12h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 155.3, 148.9, 119.1, 83.4, 79.1, 52.2, 34.5, 28.5, 25.1; МСВР-EI (m / z): [M-$^t$Bu+H]$^+$, розраховано для $C_{11}H_{20}BNO_4$: 241.1480, знайдено: 241.1597.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[(E)-3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-еніл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутиламіно]тіазол-4-карбоксилат

1,00 г продукту Синтезу 3c, Стадія B (1,61 ммоль, 1 екв.), 716 мг продукту зі Стадії A (2,41 ммоль, 1,5 екв.), 93 мг Pd ($PPh_3$)$_4$ (0,08 ммоль, 0,05 екв.) і 666 мг $K_2CO_3$ (4,82 ммоль, 3 екв.) змішували в 15 мл 1,2-диметоксіетану та 1,9 мл води в MX-посудині та опромінювали за 110 °C протягом 1 год. Спостерігали повне перетворення. Додавали EtOAc і воду, органічний шар відокремлювали та промивали за допомогою конц. NaCl сушили над $MgSO_4$, фільтрували і потім концентрували на целіті. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 708 мг (66 %) цільового продукту у вигляді безбарвної в'язкої олії.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.46 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.39 (brd, 1H), 6.13 (dt, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.90 (brd, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.18 (m, 2h), 3.12 (t, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.00 (m, 2h), 1.57 (m, 2h), 1.51 (m, 2h), 1.41 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 164.8, 163.0, 155.3, 152.5, 146.3, 137.0, 136.1, 130.7, 130.5, 125.3, 123.4, 115.7, 113.8, 79.1, 68.4, 62.7, 51.6, 50.5, 44.5, 34.1, 30.9, 30.2, 28.6, 26.3, 25.7, 23.4, 18.4, -4.8; МСВР-Epi (m / z): [M+H]$^+$, розраховано для $C_{33}H_{53}FN_3O_6SSi$: 666.3403, знайдено: 666.3409.

Стадія C: метил 5-[3-[4-[(E)-3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-еніл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 138 мг продукту зі Стадії B (0,21 ммоль, 1 екв.) і 101 мг продукту Синтезу 4a (0,25 ммоль, 1,2 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 102 мг (48 %) цільового продукту.

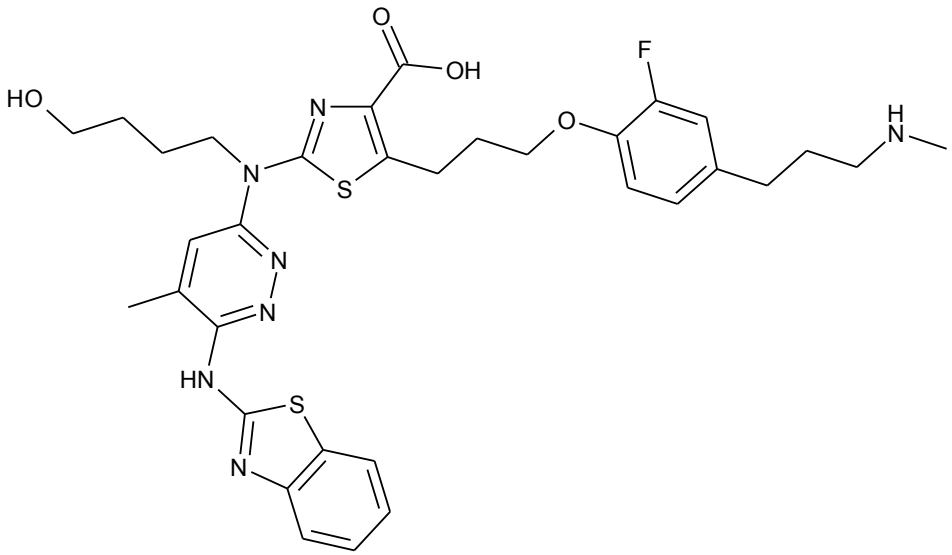
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.81 (dm, 1H), 7.62 (brs, 1H), 7.46 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (dm, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.10 (dt, 1h), 5.86 (s, 2H), 4.42 (t, 2h), 4.14 (t, 2H), 3.88 (D, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.77 (s, 3h), 2.45 (d, 3h), 2.12 (m, 2h), 1.77 (m, 2h), 1.54 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (m, 2h), 0.81 (s, 3h), -0.01 (s, 6H), -0.09 (s, 9H); МСВР-Epi (m / z): [M+H]$^+$, розраховано для $C_{51}H_{75}FN_7O_7S_2Si_2$: 1036.4686, знайдено: 1036.4706.

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[(E)-3-(метиламіно)проп-1-еніл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C отримували ТФО-сіль цільового продукту з ізомерним співвідношенням прибл. 82 % E і 18 % Z (на основі даних ЯМР).

МСВР-EPI (m / z): [M+H]$^+$, розраховано для $C_{33}H_{37}FN_7O_4S_2$: 678.2327, знайдено: 678.2326.

Приклад 186: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)пропіл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]пропіл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутиламіно]тіазол-4-карбоксилат

У 20 мл висушениу в сушильній шафі посудину для реакцій під тиском, оснащену якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ, завантажували 400 мг сполуки Прикладу 185, Стадія B (0,60 ммоль, 1 екв.), 64 мг 10 мас. % Pd / C (0,06 ммоль, 0,1 екв.) в 6 мл метанолу, і потім в ній створювали атмосферу азоту, використовуючи систему гідрування. Після цього посудину заповнювали газоподібним $H_2$ за тиску 4 бар, і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 3 год. Спостерігали повне перетворення, до реакційної суміші додавали целіт, леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Потім сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 381 мг (95 %) цільового продукту у вигляді безбарвної олії.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.57 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.17 (q, 2H), 3.13 (m, 2h), 3.11 (t, 2H), 2.75 (brs, 3h), 2.47 (t, 2h), 1.98 (quin, 2h), 1.72 (br, 2h), 1.54 (m, 2h), 1.50 (m, 2h), 1.38/1.33 (BRS+BRS, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 164.6, 163.1, 155.2, 152.0, 144.7, 136.5, 135.3, 124.6, 116.2, 115.3, 79.0, 68.1, 62.7, 51.7, 47.9, 44.4, 34.1, 31.7, 30.9, 30.1, 29.3, 28.6, 26.3, 25.7, 23.4, 18.5, -4.9; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{55}FN_3O_6SSi$: 668.3559, знайдено: 668.3544.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]пропіл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 375 мг продукту зі Стадії A (0,56 ммоль, 1 екв.) і 274 мг продукту Синтезу 4a (0,67 ммоль, 1,2 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 479 мг (82 %) цільового продукту.

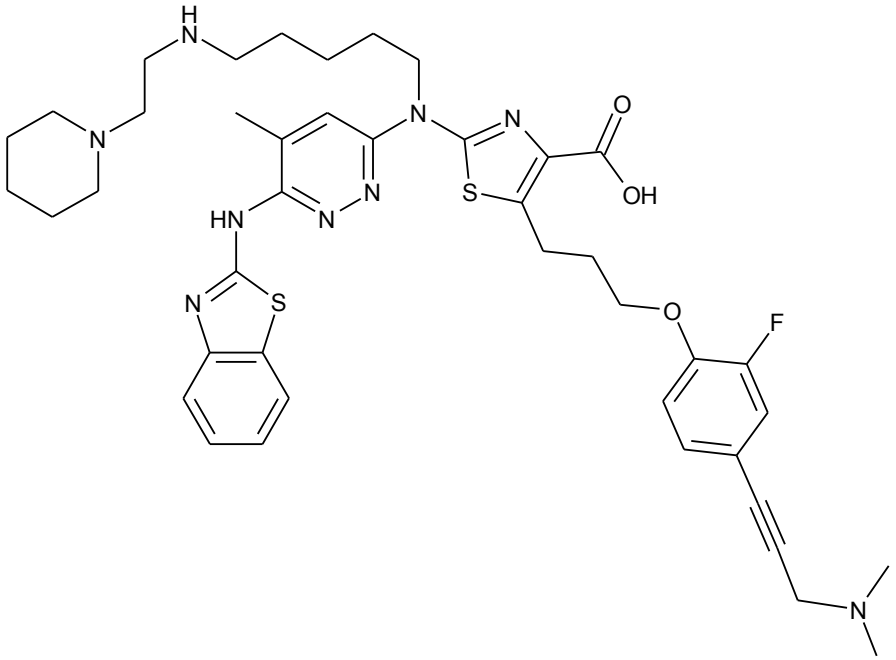
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.80 (dm, 1H), 7.65/7.61 (s/s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.24 (td, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.93 (dm, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.41 (t, 2H), 4.10 (t, 2h), 3.80/3.79 (s/S, 3h), 3.74 (m, 2h), 3.63/3.47 (t, 2h), 3.26 (m, 2h), 3.13 (t, 2h), 2.74 (s, 3h), 2.47 (t, 2h), 2.46/2.45 (s/S, 3h), 2.11 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.35 (br., 9H), 0.92 (m, 2H), 0.85/0.81 (s/s, 9H), -0.01/-0.03 (s, 6H), -0.09/-0.1 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 155.4/155.3, 127.1, 124.6, 123.4, 123.1, 117.8, 116.2, 116.1, 111.9, 78.7, 73.1, 68.9, 66.8, 62.6/61, 51.8, 48.0, 46.9, 34.2, 31.8, 31.2, 29.8, 29.2, 28.5, 26.3/26.2, 23.9, 23.2, 17.9, 17.7, -1.0, -2.7/-4.9; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{51}H_{77}FN_7O_7S_2Si_2$: 1038.4843, знайдено: 1038.4837.

Стадія C: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)пропіл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії B, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{39}FN_7O_4S_2$: 680.2483, знайдено: 680.2469.

Приклад 187: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-(1-піперидил)етиламіно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]-[5-[2-(1-піперидил)етиламіно]пентил]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту Синтезу 5f і 2-(1-піперидил)етанаміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

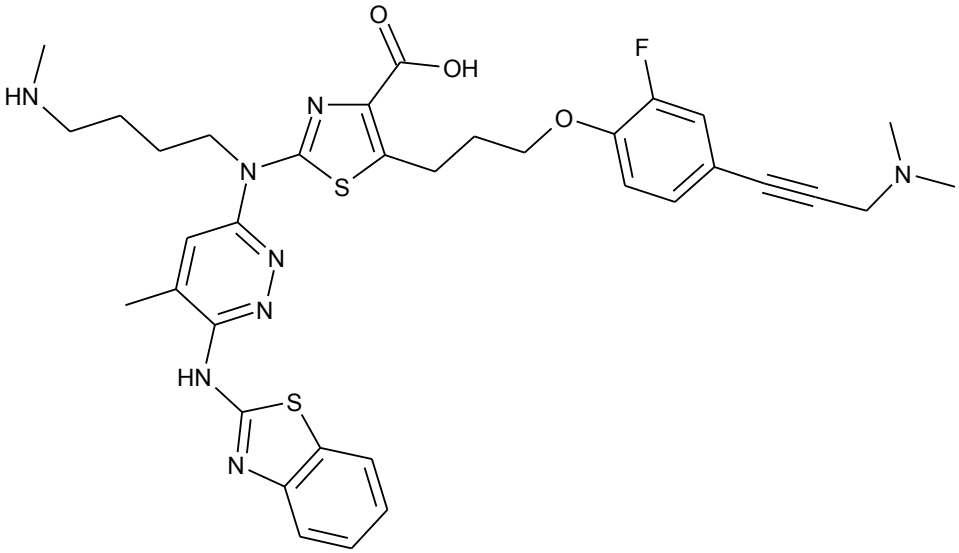
MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{49}H_{70}FN_9O_4S_2Si$: 479.7367, знайдено: 479.7353.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-(1-піперидил)етиламіно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{42}H_{53}FN_9O_3S_2$: 814.3691, знайдено: 814.3670.

Приклад 188: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-(метиламіно)бутил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-(метиламіно)бутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту Синтезу 5d і метанаміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

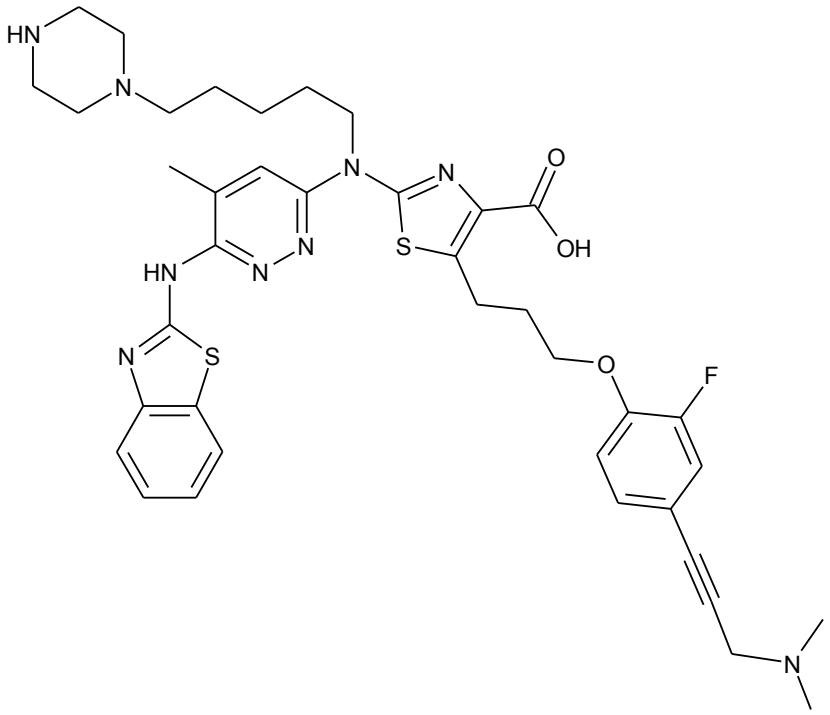
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (dm, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (dd, 1 H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.15 (t, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.72 (m, 2h), 3.38 (s, 2h), 3.27 (t, 2h), 2.52 (t, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.26 (s, 3h), 2.19 (s, 6h), 2.13 (m, 2h), 1.71 (m, 2h), 1.49 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{42}H_{56}FN_8O_4S_2Si$: 847.3614, знайдено: 847.3594.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-(метиламіно)бутил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

МСВР-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{35}H_{41}FN_8O_3S_2$: 352.1358, знайдено: 352.1361.

Приклад 189: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(5-піперазин-1-ілпентил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)пентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту Синтезу 5f і трет- бутил піперазин-1-карбоксилату як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

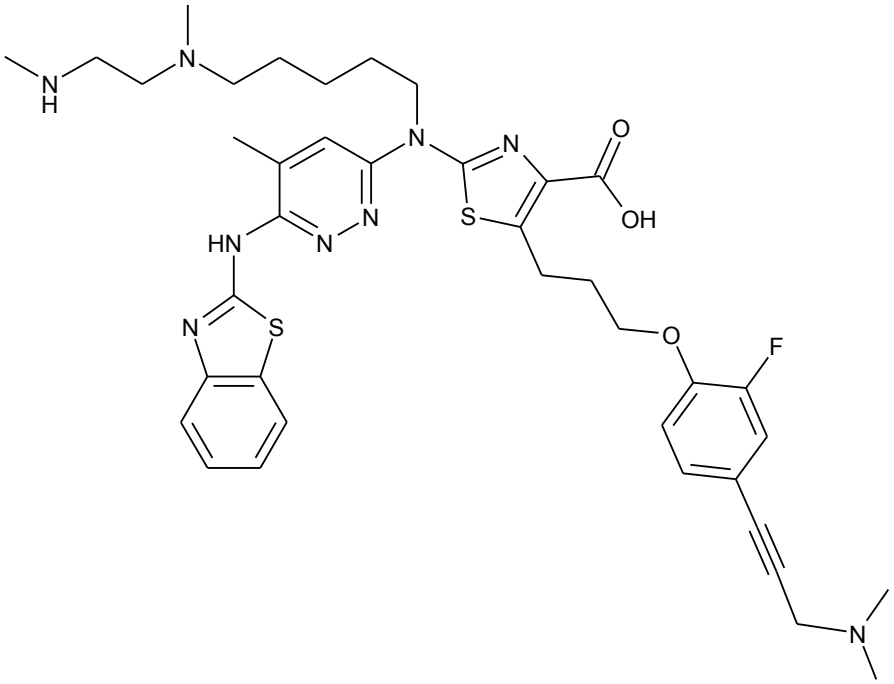
MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{51}H_{71}FN_9O_6S_2Si$: 1016.4716, знайдено: 1016.4710.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(5-піперазин-1-ілпентил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{39}H_{48}FN_9O_3S_2$: 386.6647, знайдено: 386.6642.

Приклад 190: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[метил-[2-(метиламіно)етил]аміно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[5-[2-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]етилметиламіно]пентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту Синтезу 5f і трет- бутил N-метил-N-[2 - (метиламіно)етил]карбамату як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

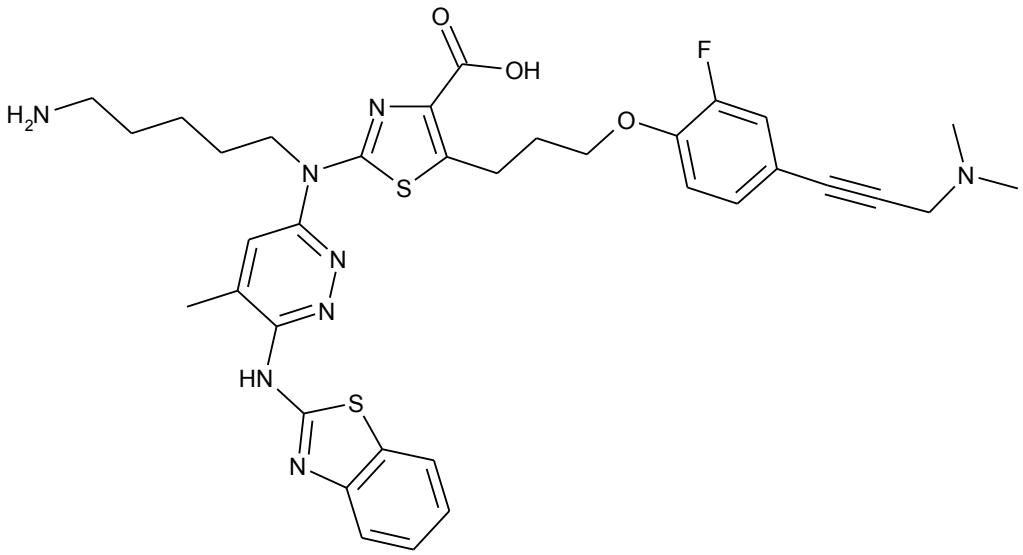
$^{1}$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.ч. 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.3 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.14 (t, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.72 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (t, 2h), 3.16 (br., 2H), 2.73 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (br., 2H), 2.28 (brt., 2H), 2.19 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.0, 127.2, 123.4, 123.2, 119.2, 117.6, 115.5, 112.0, 72.9, 68.4, 66.7, 57.4, 55.2, 51.9, 48.1, 46.8, 46.4, 44.2, 42.6, 34.5, 31.0, 28.5, 27.0, 26.8, 24.1, 23.1, 17.8, 17.8, -1.0; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{51}H_{73}FN_9O_6S_2Si$: 1018.4873, знайдено: 1018.4869.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[метил-[2-(метиламіно)етил]аміно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{39}H_{50}FN_9O_3S_2$: 387.6726, знайдено: 387.6731.

Приклад 191: 2-[5-амінопентил-[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[5-(трет-бутоксикарбоніламіно)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з 250 мг продукту Синтезу 1c (0,51 ммоль, 1 екв.) і 207 мг трет- бутил N-(5-гідроксипентил)карбамату (1,02 ммоль, 2 екв.) як підходящого спирту, отримували 189 мг (55 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.ч. 7.29 (dd, 1h), 7.21 (d, 1h), 7.13 (t, 1H), 6.75 (t, 1h), 4.10 (t, 2h), 3.97 (t, 2h), 3.75 (s, 3h), 3.49 (br.s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.90 (q, 2H), 2.08 (qv, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.28-1.20 (m, 2H); РХ-МС-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{50}FN_4O_7S$: 677.3, знайдено: 677.4.

Стадія B: метил 2-[5-(трет-бутоксикарбоніламіно)пентиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з 182 мг продукту зі Стадії A (0,27 ммоль, 1 екв.) як підходящого Boc-захищеного аміну, отримували 106 мг (68 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.56 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.77 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.16-3.09 (m, 4H), 2.92-2.86 (m, 2h), 2.25 (s, 6h), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2h), 1.40-1.33 (m, 2h), 1.36 (s, 9H), 1.31-1.24 (m, 2h); РХ-МС-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{29}H_{42}FN_4O_5S$: 577.3, знайдено: 577.4.

Стадія C: метил 2-[5-(трет-бутоксикарбоніламіно)пентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 102 мг продукту зі Стадії B (0,18 ммоль, 1 екв.) і 90 мг продукту Синтезу 4a (0,22 ммоль, 1,25 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 102 мг (61 %) цільового продукту.

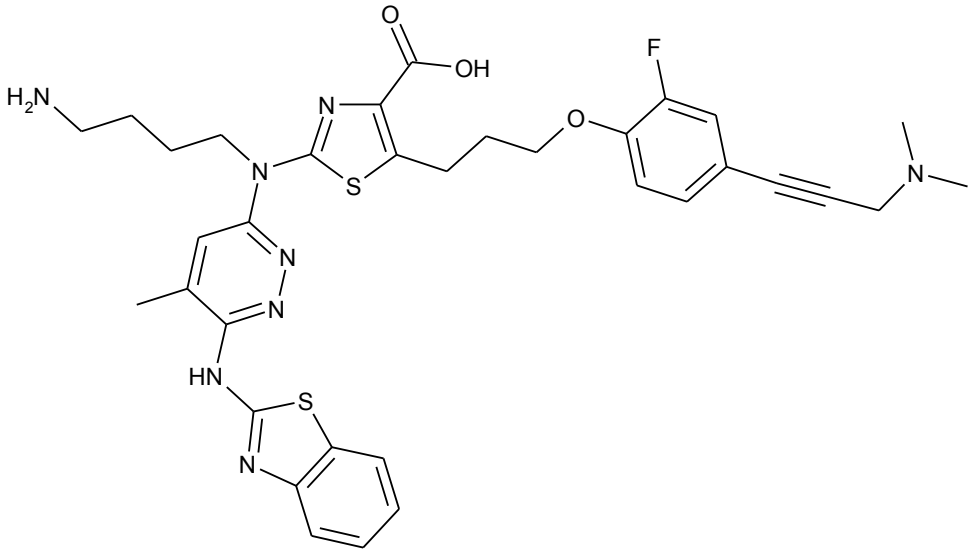
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.77 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.34 (t, 2h), 4.15 (t, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.72 (t, 2h), 3.39 (s, 2h), 3.27 (t, 2h), 2.92 (Q, 2h), 2.47 (s, 3h), 2.21 (s, 6h), 2.13 (m, 2h), 1.69 (m, 2h), 1.44 (m, 2H), 1.35 (s, 18h), 1.34 (m, 2h), 0.92 (t, 2h), -0.11 (s, 9H); МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{47}H_{64}FN_8O_6S_2Si$: 947.4138, знайдено: 947.4133.

Стадія D: 2-[5-амінопентил-[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії C, отримували цільовий продукт.

МСВР-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{35}H_{41}FN_8O_3S_2$: 352.1364, знайдено: 352.1370.

Приклад 192: 2-[4-амінобутил-[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[4-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфеноксі]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з 250 мг продукту Синтезу 1c (0,51 ммоль, 1 екв.) і 193 мг трет- бутил N-(4-гідроксибутил)карбамату (1,02 ммоль, 2 екв.) як підходящого спирту, отримували 220 мг (65 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.30 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.80 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.91 (q, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.08 (QV, 2H), 1.63-1.54 (m, 2h), 1.50 (s, 9H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.35 (s, 9H); PX-MC-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{48}FN_4O_7S$: 663.3, знайдено: 663.4.

Стадія B: метил 2-[4-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфеноксі]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з 215 мг продукту зі Стадії A (0,33 ммоль, 1 екв.) як підходящого Boc-захищеного аміну, отримували 137 мг (75 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.57 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.81 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.17-3.09 (m, 4H), 2.94-2.88 (m, 2h), 2.23 (s, 6h), 2.04-2.00 (m, 2h), 1.53-1.37 (m, 4h), 1.36 (s, 9H); PX-MC-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{28}H_{40}FN_4O_5S$: 563.3, знайдено: 563.2.

Стадія C: метил 2-[4-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфеноксі]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 133 мг продукту зі Стадії B (0,24 ммоль, 1 екв.) і 120 мг продукту Синтезу 4a (0,29 ммоль, 1,25 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 220 мг (98 %) цільового продукту.

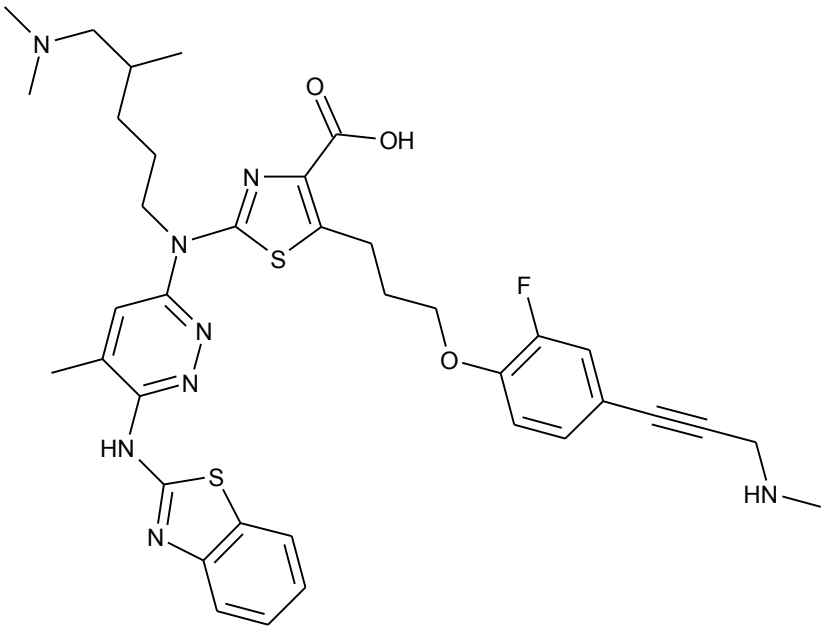
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.82 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.36 (t, 2h), 4.15 (t, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.72 (t, 2h), 3.38 (s, 2h), 3.27 (t, 2h), 2.98 (Q, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.19 (s, 6h), 2.13 (m, 2h), 1.67 (m, 2h), 1.46 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 0.92 (t, 2h), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 156.1, 128.9, 127.2, 123.5, 123.2, 119.2, 117.6, 115.5, 112.0, 72.9, 68.4, 66.7, 52.0, 48.1, 46.7, 44.2, 39.8, 31.0, 28.7, 27.2, 24.7, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{46}H_{62}FN_8O_6S_2Si$: 933.3982, знайдено: 933.3995.

Стадія D: 2-[4-амінобутил-[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфеноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{34}H_{39}FN_8O_3S_2$: 345.1280, знайдено: 345.1281.

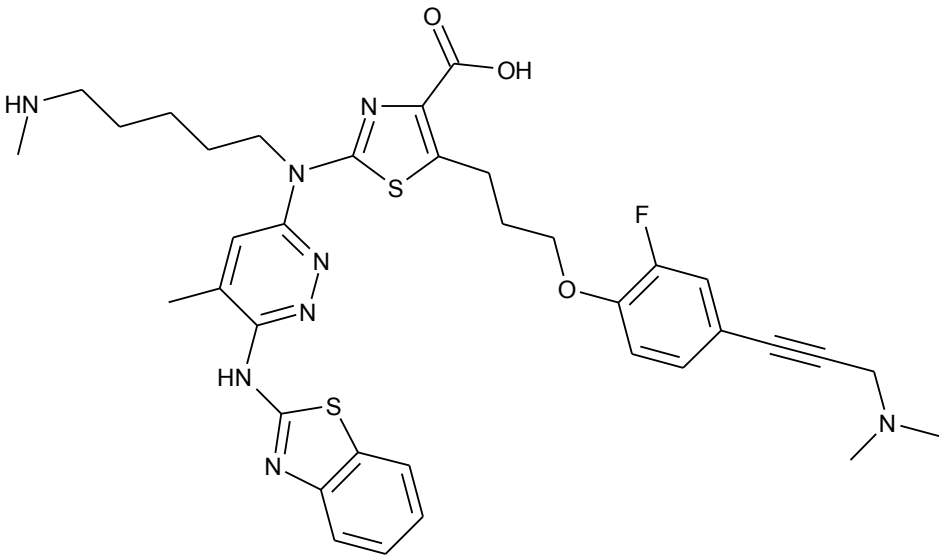
Приклад 193: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-(диметиламіно)-4-гідроксипентил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Використовуючи Загальну методику зняття захисту з четвертинної солі, починаючи зі сполуки Прикладу 144, Стадія А, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{36}H_{42}FN_8O_4S_2$: 733.2749, знайдено: 733.2745.

Приклад 194: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-(метиламіно)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[5-(метиламіно)пентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту Синтезу 5f і метанаміну як підходящого аміну, цільовий продукт отримували після концентрування та безпосередньо переносили на наступну стадію без будь-якого додаткового очищення.

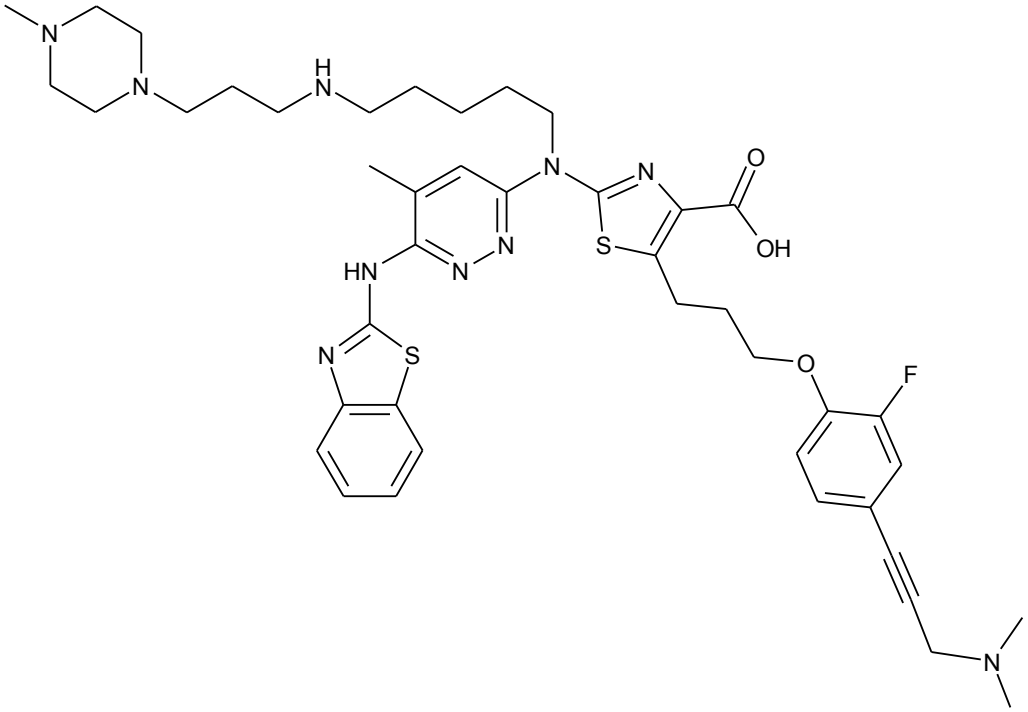
Стадія В: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-(метиламіно)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в

суміші вода: MeCN), починаючи із сирого продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{36}H_{42}FN_8O_3S_2$: 717.2800, знайдено: 717.2785.

Приклад 195: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіламіно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[5-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіламіно]пентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту Синтезу 5f і 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-аміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

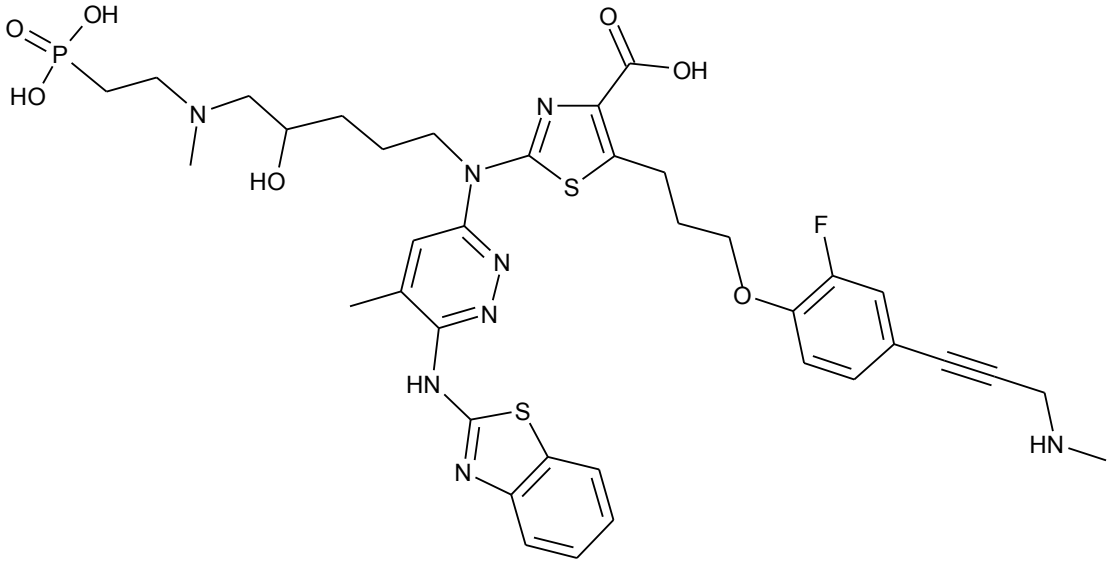
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.83 (dm, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.36-7.08 (m, 4H), 5.85 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.26 (t, 2h), 2.70-2.00 (m, 26H), 2.45 (s, 3H), 1.80-1.30 (m, 8H), 0.91 (t, 2h), -0.12 (s, 9H); РХ-МС-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{50}H_{72}FN_{10}O_4S_2Si$: 987.5, знайдено: 987.4.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіламіно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{43}H_{56}FN_{10}O_3S_2$: 843.3962 знайдено: 843.3943.

Приклад 196: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-[метил(2-фосфоноетил)аміно]пентил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: 2-діетоксифосфорил-N-метилетанамін

3,28 г 1-[етокси(вініл)фосфорил]оксіетану (20 ммоль, 1,0 екв.) і 25 мл метанаміну (33 мас. % в EtOH, 200 ммоль, 100 екв.) змішували в запаяній трубці та перемішували за к. т. протягом 20 год. Спостерігали повне перетворення. Реакційну суміш концентрували та отримували 3,87 г (99 %) сирого цільового продукту.

$^{1}$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 4.04-3.90 (m, 4H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18-1.95 (brs, 1H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.22 (t, 6H); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 60.9, 60.8, 45.03, 45.01, 35.6, 26.1, 24.7, 16.32, 16.26; GC-TOF (EI) (m / z): $[M]^+$, розраховано для $C_7H_{18}NO_3P$: 195.1024, знайдено: 195.1009.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-5-[2-діетоксифосфорилетил(метил)аміно]пентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, починаючи з продукту Синтезу 5a та продукту зі Стадії A як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

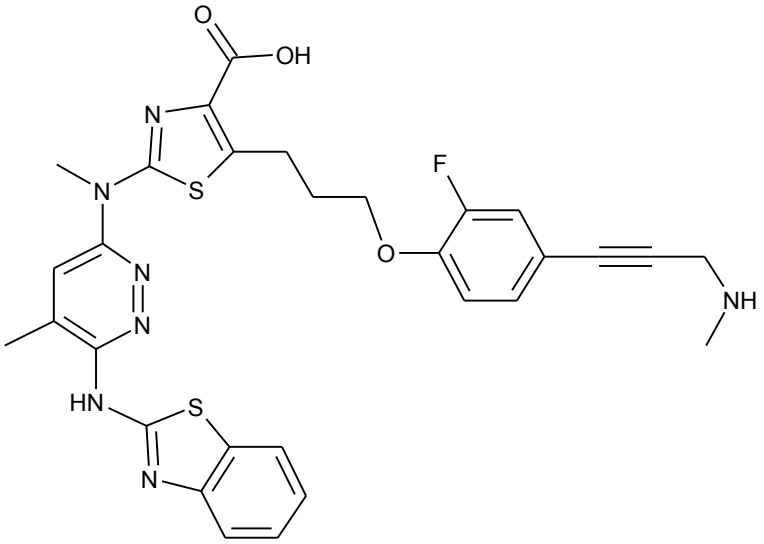
MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{69}H_{95}FN_8O_{10}PS_2Si_2$: 1365.5867, знайдено: 1365.5916.

Стадія C: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-[метил(2-фосфоноетил)аміно]пентил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу похідних фосфонової кислоти, починаючи з продукту зі Стадії B, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{37}H_{45}FN_8O_7PS_2$: 827.2569, знайдено: 827.2561.

Приклад 197: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-({4-фтор-6-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]піридин-3-іл}окси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: 2-хлор-4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин

До розчину 2-хлор-4-фторпіридину (2,5 г; 19,01 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл) послідовно додавали біс(пінаколато)дибор (2,41 г; 9,50 ммоль; 0,5 екв.), 4,4' - ди-трет-бутил-2,2'-дипіридил (51,0 мг; 0,190 ммоль; 0,01 екв.) і димер (1,5-циклооктадієн)(метокси)іридію(I) (63,0 мг; 0,095 ммоль; 0,005 екв.). Реакційну суміш продували аргоном і перемішували за 80 °C протягом 16 год., і потім концентрували насухо. Отриманий в результаті залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш циклогексан / етилацетат як елюент з отриманням цільової сполуки (3,64 г; 74 %).

$^1$H ЯМР (ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 1.33 (s, 12h), 7.58 (d, 1h, J=8.8 Гц), 8.55 (d, 1h, J=9.2 Гц).

Стадія B: 6-хлор-4-фторпіридин-3-ол

До розчину продукту зі Стадії A (2,00 г; 7,77 ммоль) в тетрагідрофурані (16 мл) зв 0 °C послідовно додавали гідроксид натрію (311 мг; 7,77 ммоль; 1,0 екв.) і 33 % водний розчин пероксиду водню (2,38 мл; 23,3 ммоль; 3,0 екв.). Реакційну суміш перемішували за 0 °C протягом 3 год. і за к. т. протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) і підкисляли 1 н. водним розчином хлороводневої кислоти до pH=1. Водний шар екстрагували дихлорметаном (3 × 100 мл) і об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували насухо. Отриманий в результаті залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш циклогексан / етилацетат як елюент з отриманням цільової сполуки (640 мг; 56 %).

$^1$H ЯМР (ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.53 (d, 1h, J=10.4 Гц), 8.06 (d, 1h, J=10.8 Гц), 10.76 (s, 1h).

Стадія C: трет-бутил N-[3-(4-фтор-5-гідрокси-2-піридил)проп-2-ініл]-N-метилкарбамат

До розчину продукту зі Стадії B (300 мг; 2,03 ммоль) в ацетонітрилі (12 мл) послідовно додавали трет-бутил N-метил-N-проп-2-інілкарбамат (688 мг; 4,07 ммоль; 2,0 екв.), карбонат цезію (1,66 г; 5,08 ммоль; 2,5 екв.), Xphos (145,4 мг; 0,305 ммоль; 0,15 екв.) і хлорид біс(ацетонітрил)паладію (II) (29,43 мг; 0,102 ммоль; 0,05 екв.). Реакційну суміш продували аргоном і перемішували протягом 16 год. за 70 °C. Реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) і підкисляли 1 н. водним розчином хлороводневої кислоти до pH=1. Водний шар екстрагували дихлорметаном (3 × 100 мл) і об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували насухо. Отриманий в результаті залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш циклогексан / етилацетат як елюент з отриманням цільової сполуки (257 мг; 45 %).

$^1$H ЯМР (ДМСО): 1.41 (s, 9H), 2.86 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.45 (d, 1h, J=11.6 Гц), 8.20 (d, 1h, J=11.2 Гц), 10.87 (s, 1h); 13C ЯМР (ДМСО): 28.01, 33.45, 37.80, 79.41, 82.10, 82.13, 83.56, 115.42, 115.53, 115.58, 133.79, 133.87, 140.96, 141.00, 142.56, 142.65, 154.13, 154.47, 156.69; РХ / МС [M-tBu]$^+$: 225.02.

Стадія D: етил 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[[6-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-інил]-4-фтор-3-піридил]окси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з продукту Синтезу 5g і продукту зі Стадії C як підходящого фенолу, отримували цільову сполуку.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.46 (d, 1h), 7.91 (br., 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.53

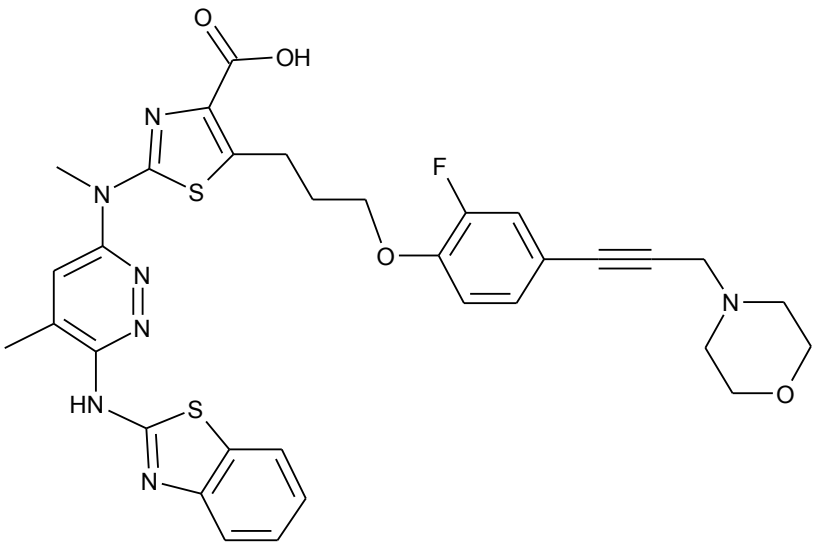
(br., 1H), 7.38 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.24 (br., 2H), 3.76 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 2.85 (br., 3H), 2.46 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.29 (t, 3H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 138.8, 126.6, 122.6, 122.3, 118.4, 115.7, 69.3, 60.7, 38.4, 35.3, 33.9, 31.0, 28.4, 23.1, 17.8, 14.6; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{36}H_{40}FN_8O_5S_2$: 747.2541, знайдено: 747.2526.

Стадія E: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-({4-фтор-6-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]піридин-3-іл}окси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії D як підходящого складного етилового ефіру, отримували цільовий продукт.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.44 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.39 (tm, 1H), 7.21 (tm, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.48 (s, 2h), 3.27 (t, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.31 (s, 3h), 2.14 (quin, 2H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 164.1, 156.8, 156.7, 151.9, 151.9, 145.5, 143.8, 140.2, 138.8, 137.0, 136.0, 133.1, 130.3, 126.6, 122.6, 122.4, 118.4, 116.8, 115.4, 88.2, 82.4, 69.4, 40.0, 35.3, 35.3, 30.9, 23.1, 17.7; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{29}H_{28}FN_8O_3S_2$: 619.1704, знайдено: 619.1698.

Приклад 198: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-(3-морфолінопроп-1-ініл)фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[3-[2-фтор-4-(3-морфолінопроп-1-ініл)фенокси]пропіл]-2-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з продукту Синтезу 5g і продукту Синтезу 6e як підходящого фенолу, отримували цільовий продукт.

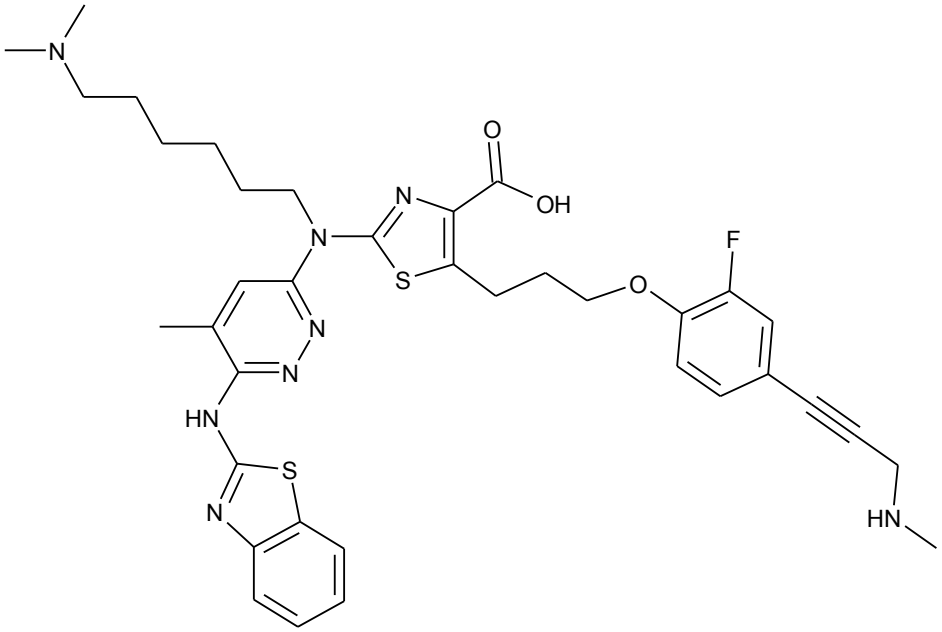
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (brd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.45 (dm, 1H), 7.42 (tm, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.25 (tm, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.58 (t, 4H), 3.44 (s, 2h), 3.26 (t, 2h), 2.48 (br, 4h), 2.44 (s, 3h), 2.12 (quin, 2h), 1.29 (t, 3h), 0.82 (t, 2h), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 162.6, 157.4, 156.7, 155.1, 151.7, 151.6, 147.3, 141.0, 137.6, 137.0, 135.2, 129.0, 127.2, 125.6, 123.5, 123.2, 119.2, 117.6, 115.4, 115.2, 111.9, 85.0, 84.3, 72.8, 68.4, 66.7, 66.5, 60.6, 52.2, 47.4, 35.3, 31.1, 23.3, 17.8, 17.8, 14.6, -1.0; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{41}H_{51}FN_7O_5S_2Si$: 832.3141, знайдено: 832.3146.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-(3-морфолінопроп-1-ініл)фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного етилового ефіру, отримували цільовий продукт.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{33}FN_7O_4S_2$: 674.2014, знайдено: 674.2006.

Приклад 199: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[6-(диметиламіно)гексил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[6-(диметиламіно)гексил]аміно]-5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з продукту Синтезу 1b і 6-(диметиламіно)гексан-1-олу, отримували 1,51 г (кільк., що містить прибл. 40 мол./мол. % DIAD-2H) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.30 (dd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.13 (t, 2H), 2.07 (s, 6h), 1.70-1.20 (m, 8h), 1.61 (m, 2h), 1.50/1.41 (s, 18h); MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{36}H_{54}FN_4O_7S$: 705.3697, знайдено: 705.3699.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[6-(диметиламіно)гексиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A отримували 650 мг (50 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.ч. 7.56 (t, 1H), 7.31 (d, 1h), 7.21 (d, 1h), 7.13 (t, 1h), 4.23 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.86 (br., 3H), 2.17 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.00 (quint., 2H), 1.50 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 2H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 119.3, 115.4, 68.0, 60.6, 51.7, 45.6, 44.5, 38.6, 33.9, 30.6, 29.1, 28.5, 27.4, 27.0, 26.8, 23.3; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{31}H_{46}FN_4O_5S$: 605.3173, знайдено: 605.3160.

Стадія C: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[6-(диметиламіно)гексил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4a, отримували 1,06 г (98 %) цільового продукту.

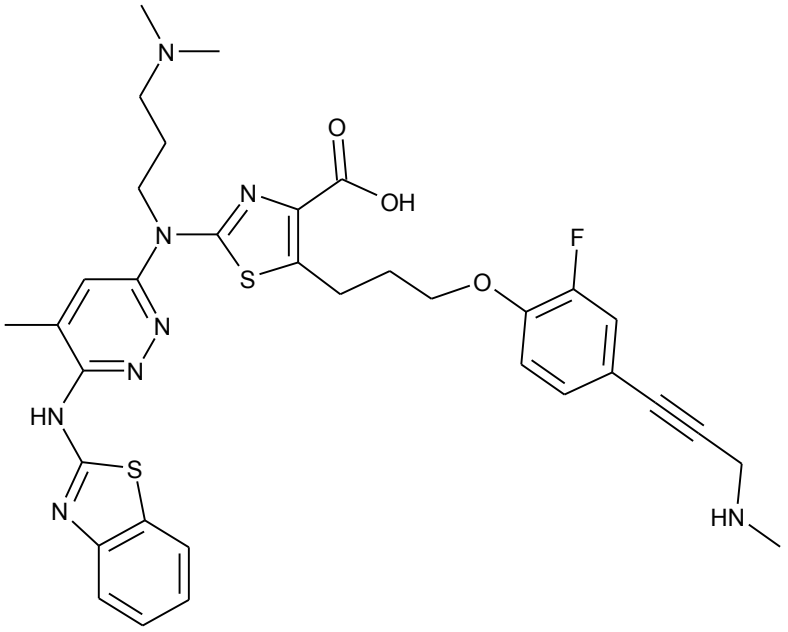
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.20 (m, 2h), 4.15 (t, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.72 (t, 2h), 3.26 (t, 2h), 2.84 (s, 3h), 2.46 (s, 3h), 2.13 (m, 2H), 2.13 (m, 2h), 2.06 (s, 6h), 1.62-1.32 (m, 8H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (t, 2h), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 163.2, 129.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.2, 117.6, 115.5, 112.0, 79.5, 72.8, 68.4, 66.7, 59.5, 51.9, 46.8, 45.6, 38.6, 33.8, 31.0, 28.5, 23.1, 17.8, 17.7, -0.96; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{49}H_{68}FN_8O_6S_2Si$: 975.4457, знайдено: 975.4437.

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[6-(диметиламіно)гексил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{37}H_{44}FN_8O_3S_2$: 731.2962, знайдено: 731.2968.

Приклад 200: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]-5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з продукту Синтезу 1b і 3-(диметиламіно)пропан-1-олу, отримували 1,40 г (кільк., зразок містив прибл. 35 мол./мол. % DIAD-2H) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.30 (dd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 2.12 (s, 6h), 2.08 (m, 2h), 1.74 (m, 2h), 1.51/1.41 (s, 18h); MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{48}FN_4O_7S$: 663.3228, знайдено: 663.3218.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[3-(диметиламіно)пропіламіно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A, отримували 0,95 г (80 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.57 (t, 1H), 7.31 (d, 1h), 7.21 (d, 1h), 7.13 (t, 1h), 4.23 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.17 (q, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.86 (br., 3H), 2.24 (t, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.00 (quint., 2H), 1.63 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 119.3, 115.4, 68, 57.0, 51.7, 45.6, 42.8, 38.6, 33.8, 30.6, 28.5, 27.0, 23.3; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{28}H_{40}FN_4O_5S$: 563.2703, знайдено: 563.2694.

Стадія C: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[3-(диметиламіно)пропіл-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4a, отримували 0,79 г (51 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1h), 7.73 (s, 1h), 7.46 (dd, 1h), 7.43 (td, 1h), 7.31 (brd., 1H), 7.25 (td, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.35 (t, 2H), 4.20 (br., 2H), 4.15 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.84 (br., 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (t, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 117.6, 115.4, 111.9, 72.8, 68.4, 66.7, 56.4, 51.9, 45.7, 45.5, 38.5, 33.8, 31.0, 28.5, 25.0, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{46}H_{62}FN_8O_6S_2Si$: 933.3987, знайдено: 933.3990.

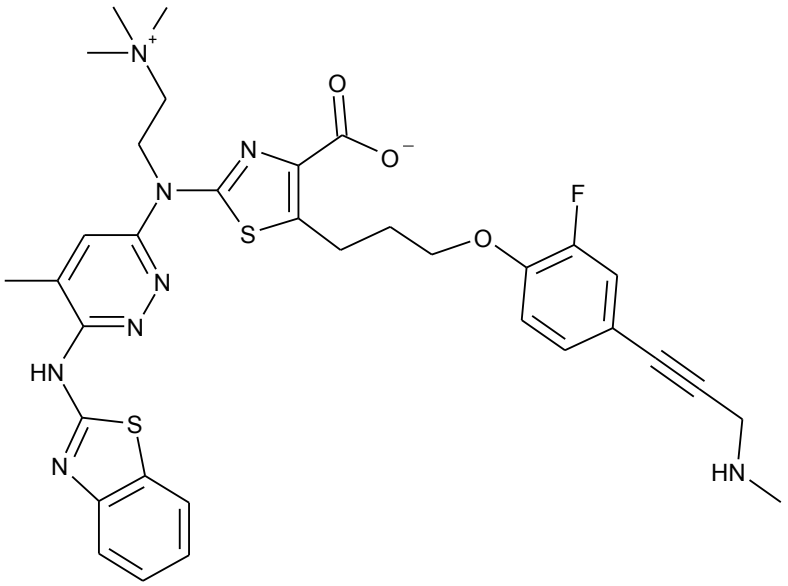
Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-

карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{34}H_{39}FN_8O_3S_2$: 345.1280, знайдено: 345.1265.

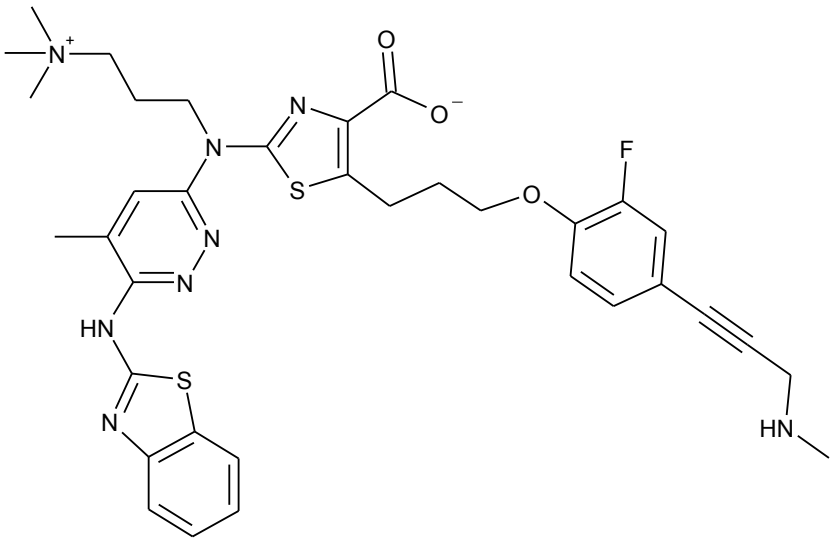
Приклад 201: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[2-(триметиламоніо)етил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Використовуючи Загальну методику алкілування, зняття захисту та гідролізу, починаючи зі сполуки Прикладу 207, Стадія C, і йодметану, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{34}H_{39}FN_8O_3S_2$: 345.1280, знайдено: 345.1279.

Приклад 202: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[3-(триметиламоніо)пропіл]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

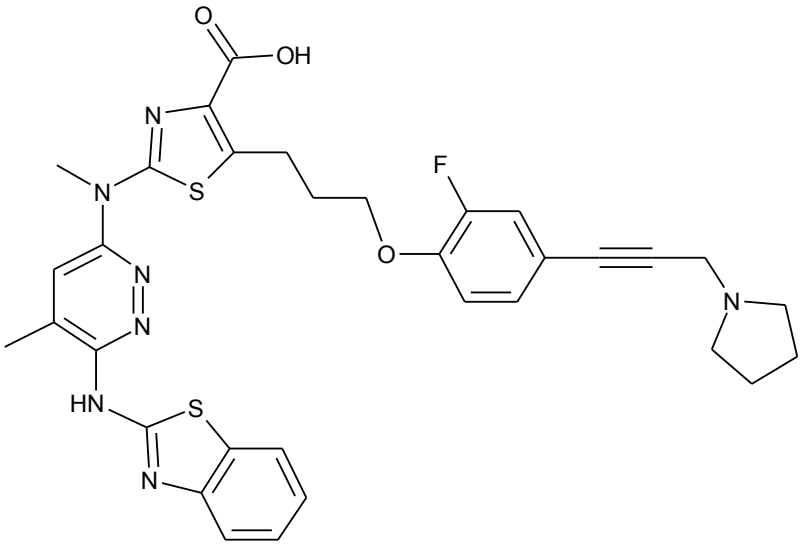


Використовуючи Загальну методику алкілування, зняття захисту та гідролізу, починаючи зі сполуки Прикладу 200, Стадія C, і йодметану, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{35}H_{41}FN_8O_3S_2$: 352.1358, знайдено: 352.1365.

Приклад 203: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[2-

фтор-4-(3-піролідин-1-ілпроп-1-ініл)фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[3-[2-фтор-4-(3-піролідин-1-ілпроп-1-ініл)фенокси]пропіл]-2-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з продукту Синтезу 5g і продукту Синтезу 6c як підходящого фенолу, отримували цільовий продукт.

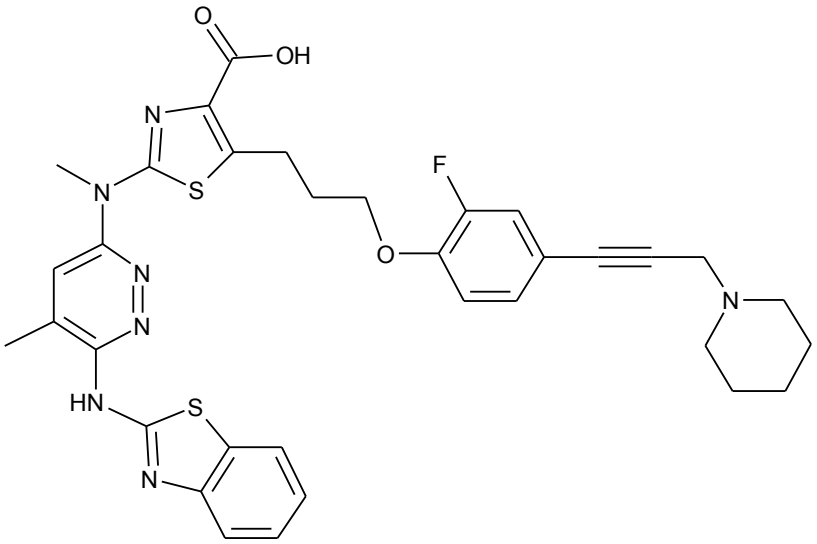
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.83 (dm, 1H), 7.66 (q, 1H), 7.46 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.14 (t, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.72 (m, 2h), 3.64 (s, 2h), 3.26 (t, 2h), 2.64 (BRM, 4H), 2.45 (d, 3h), 2.12 (m, 2h), 1.72 (m, 4h), 1.29 (t, 3h), 0.92 (m, 2h), -0.11 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{41}H_{51}FN_7O_4S_2Si$: 816.3192, знайдено: 816.3189.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-(3-піролідин-1-ілпроп-1-ініл)фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного етилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{33}FN_7O_3S_2$: 658.2065, знайдено: 658.2060.

Приклад 204: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(1-піперидил)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[3-[2-фтор-4-[3-(1-піперидил)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]-2-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-

іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з продукту Синтезу 5g і продукту Синтезу 6d як підходящого фенолу, отримували цільовий продукт.

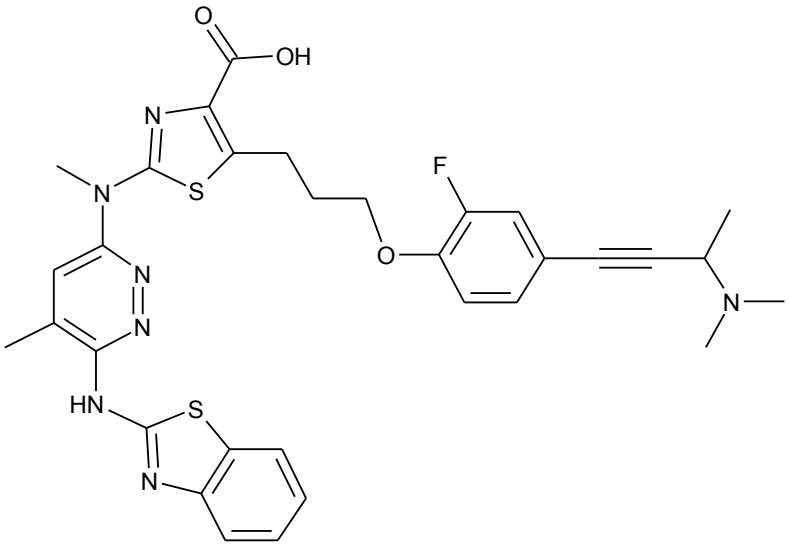
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.83 (dm, 1H), 7.64 (q, 1H), 7.45 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (dm, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.14 (t, 2h), 3.76 (s, 3h), 3.71 (m, 2h), 3.39 (s, 2h), 3.25 (t, 2h), 2.44 (d, 3h), 2.42 (BRM, 4h), 2.12 (m, 2h), 1.50 (m, 4h), 1.35 (m, 2h), 1.29 (t, 3h), 0.92 (m, 2H), -0.12 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{42}H_{53}FN_7O_4S_2Si$: 830.3348, знайдено: 830.3347.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(1-піперидил)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного етилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{35}FN_7O_3S_2$: 672.2221, знайдено: 672.2217.

Приклад 205: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)бут-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)бут-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

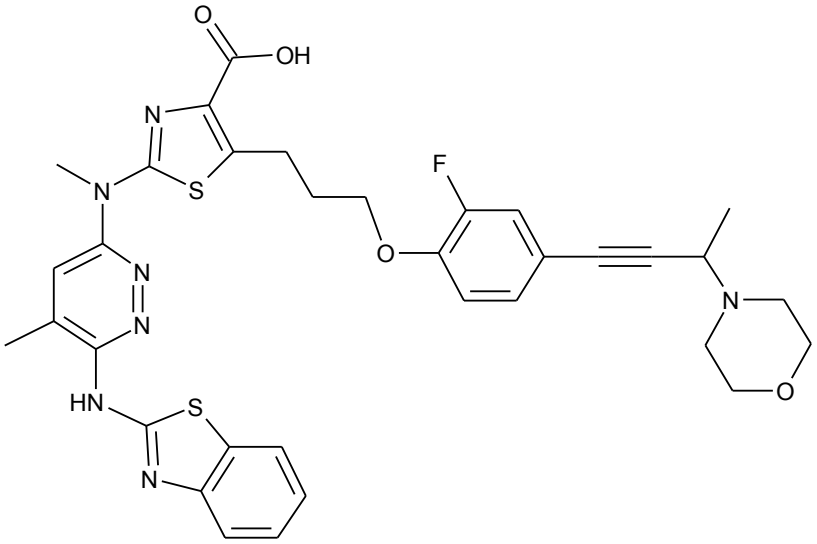
Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з продукту Синтезу 5g і продукту Синтезу 6f як підходящого фенолу, отримували цільовий продукт.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)бут-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного етилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{32}H_{33}FN_7O_3S_2$: 646.2065, знайдено: 646.2057.

Приклад 206: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-((3R або 3S)-морфолінобут-1-ініл)феноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота (енантіомер 2)



Стадія A: етил 5-[3-[2-фтор-4-((3R або 3S)-морфолінобут-1-иніл)фенокси]пропіл]-2-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат (енантіомер 2)

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з продукту Синтезу 5g і продукту Синтезу 6h як підходящого фенолу, отримували цільовий продукт.

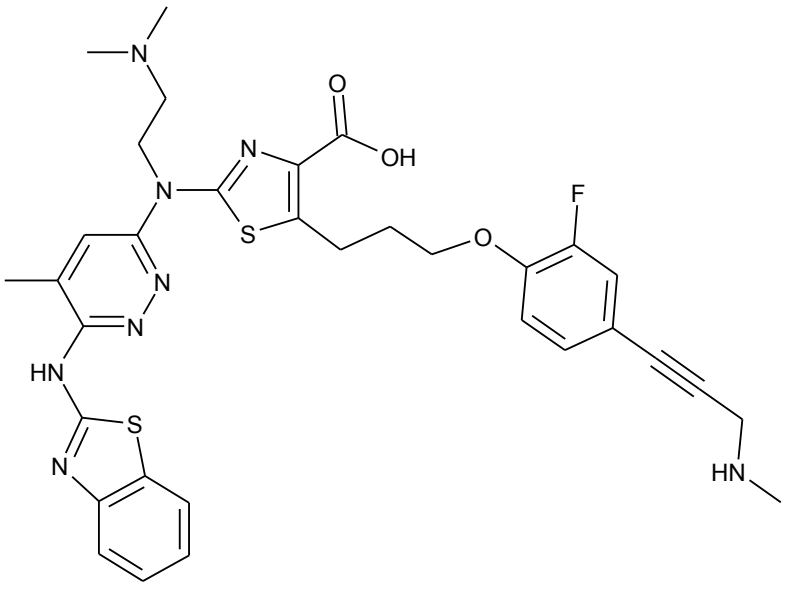
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3h), 3.72 (t, 2H), 3.66 (Q, 1h), 3.59 (br., 4H), 3.27 (t, 2H), 2.57/2.43 (m+m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.13 (quint., 2H), 1.30 (t, 3H), 1.28 (d, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.0, 127.2, 123.4, 123.2, 119.2, 117.6, 115.5, 111.9, 88.1, 84.2, 72.8, 68.4, 66.7, 66.7, 60.7, 52.1, 49.5, 35.3, 31.1, 23.2, 19.3, 17.8, 17.8, 14.6, -1.0; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{42}H_{53}FN_7O_5S_2Si$: 846.3297, знайдено: 846.3283.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-((3R або 3S)-морфолінобут-1-иніл)фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота (енантіомер 2)

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного етилового ефіру, отримували цільовий продукт.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{35}FN_7O_4S_2$: 688.2176, знайдено: 688.2171.

Приклад 207: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[2-(диметиламіно)етил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-иніл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(диметиламіно)етил]аміно]-5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з продукту Синтезу 1b і 2-(диметиламіно)етанолу, отримували 0,90 г (70 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.30 (brd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.22 (brs, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 2.86 (brs, 3H), 2.46 (t, 2H), 2.17 (s, 6h), 2.08 (m, 2h), 1.50/1.41 (s, 18h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 119.3, 115.4, 85.2, 82.4, 68.1, 57, 52.0, 46.0, 44.3, 38.6, 33.8, 30.5, 23.2; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{32}H_{46}FN_4O_7S$: 649.3071, знайдено: 649.3059.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[2-(диметиламіно)етиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A, отримували 0,68 г (89 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.50 (t, 1H), 7.31 (d, 1h), 7.21 (d, 1h), 7.13 (t, 1h), 4.23 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.26 (q, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.86 (br., 3H), 2.37 (t, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.00 (quint., 2H), 1.41 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 119.3, 115.4, 68.0, 58.2, 51.7, 45.7, 42.4, 38.6, 33.8, 30.6, 28.5, 23.3; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{27}H_{38}FN_4O_5S$: 549.2547, знайдено: 549.2543.

Стадія C: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[2-(диметиламіно)етил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4a, отримували 0,57 г (50 %) цільового продукту.

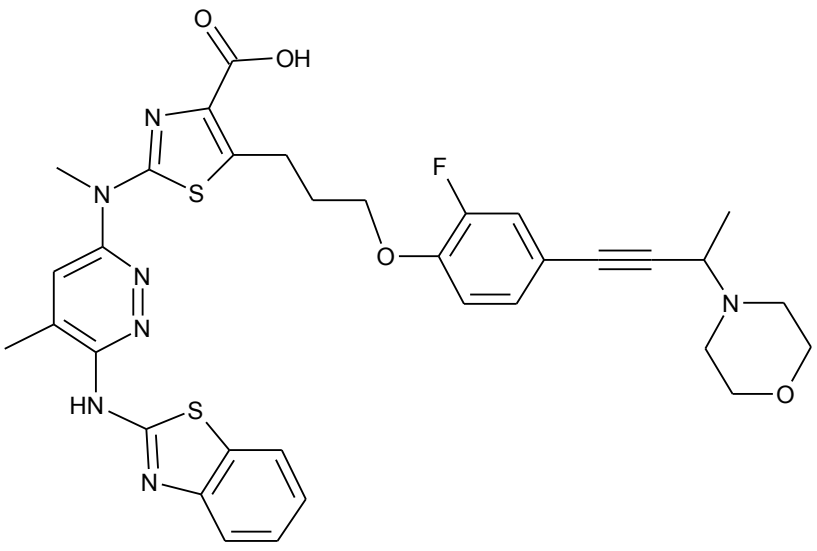
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1h), 7.66 (s, 1h), 7.47 (dd, 1h), 7.44 (td, 1h), 7.31 (brd., 1H), 7.25 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.46 (t, 2H), 4.20 (br., 2H), 4.15 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.84 (br., 3H), 2.56 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 163.1, 129.1, 127.2, 123.5, 123.2, 119.3, 117.8, 115.4, 112.0, 72.9, 68.4, 66.7, 56.6, 51.9, 46.1, 45.3, 38.6, 33.8, 31.0, 28.5, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0; MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{45}H_{60}FN_8O_6S_2Si$: 919.3831, знайдено: 919.3829.

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[2-(диметиламіно)етил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{36}FN_8O_3S_2$: 675.2336, знайдено: 675.2323.

Приклад 208: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-((3S або 3R)-морфолінобут-1-иніл)фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота (енантіомер 1)



Стадія A: етил 5-[3-[2-фтор-4-((3S або 3R)-морфолінобут-1-иніл)фенокси]пропіл]-2-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат (енантіомер 1)

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з продукту Синтезу 5g і продукту Синтезу 6g як підходящого фенолу, отримували цільовий продукт.

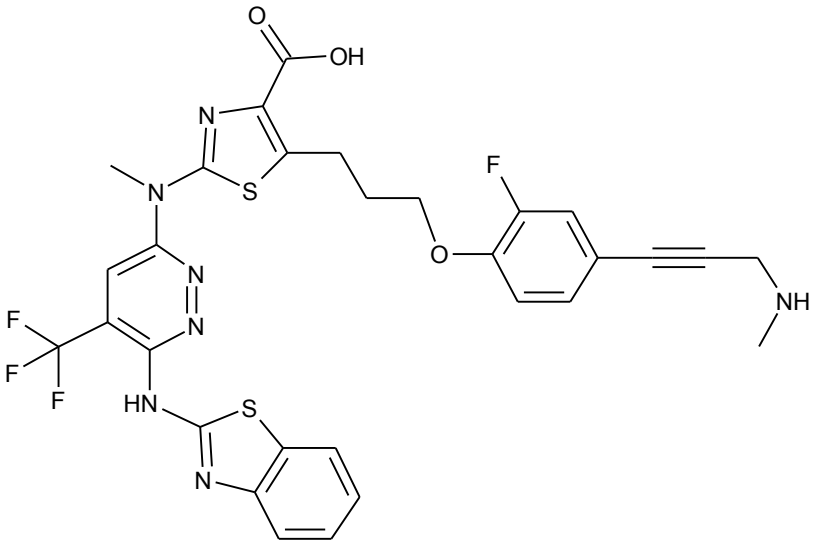
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3h), 3.72 (t, 2H), 3.66 (Q, 1h), 3.59 (br., 4H), 3.27 (t, 2H), 2.57/2.43 (m+m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.13 (quint., 2H), 1.30 (t, 3H), 1.28 (d, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.0, 127.2, 123.4, 123.2, 119.2, 117.6, 115.5, 111.9, 88.1, 84.2, 72.8, 68.4, 66.7, 66.7, 60.7, 52.1, 49.5, 35.3, 31.1, 23.2, 19.3, 17.8, 17.8, 14.6, -1.0; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{42}H_{53}FN_7O_5S_2Si$: 846.3297, знайдено: 846.3288.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-((3S або 3R)-морфолінобут-1-иніл)фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота (енантіомер 1)

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії A як підходящого складного етилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{35}FN_7O_4S_2$: 688.2170, знайдено: 688.2166.

Приклад 209: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-(трифторметил)піридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[[6-хлор-5-(трифторметил)піридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Висушену в сушильній шафі одногорлу, круглодонну колбу об'ємом 50 мл оснащували якорем магнітної мішалки з покриттям із ПТФЕ і встановлювали зворотний холодильник. У неї завантажували 991 мг продукту Синтезу 3s (2,20 ммоль, 1,1 екв.), розчиненого в 10 мл сухого ТГФ, потім суміш охолоджували до 0 °C і порціями додавали 96 мг NaH (2,40 ммоль, 1,2 екв., 60 % в мінеральній олії) протягом періоду 5 хв. Після перемішування протягом 15 хв за 0 °C у вигляді однієї порції додавали 434 мг 3,6-дихлор-4-(трифторметил)піридазину (2 ммоль, 1 екв.), і перемішували за такої температури протягом 1 год., під час чого реакція досягла стану повного перетворення. Реакційну суміш гасили шляхом додавання конц. розчину $NH_4Cl$ і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над $Na_2SO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували за зниженого тиску. Сирий продукт розчиняли в ДХМ, потім додавали целіт, леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 500 мг (39 %) цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.16 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 2.11 (quin, 2h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 162.7, 156.2, 155.3, 152.2, 147.0, 144.2, 143.2, 135.1, 134, 128.5, 124.9, 121.4, 117.9, 117.6, 82.4, 68.2, 52.1, 35.9, 30.6, 23.5; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{20}H_{17}ClF_4IN_4O_3S$: 630.9685, знайдено: 630.9679.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[6-хлор-5-(трифторметил)піридазин-3-іл]-метиламіно]тіазол-4-карбоксилат

У 12 мл висушену в сушильній шафі посудину, оснащену якорем магнітної мішалки з покриттям з ПТФЕ, завантажували 330 мг продукту зі Стадії A (0,52 ммоль, 1 екв.), 177 мг трет-бутил N-метил-N-проп-2-інілкарбамату (1,04 ммоль, 2 екв.), 2,5 мл сухого ТГФ і 0,5 мл DIPA, і потім в ній створювали інертну атмосферу через газовпускний патрубок. Після додавання 11,5 мг Pd $(PPh_3)_2Cl_2$ (0,026 ммоль, 0,05 екв.) і 4,98 мг CuI (0,026 ммоль, 0,05 екв.) реакційну суміш нагрівали до 60 °C і перемішували за такої температури протягом 1 год., під час чого реакція досягла стану повного перетворення. До реакційної суміші додавали целіт, а леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Потім сирий продукт очищали за допомогою колонкоової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc з отриманням 271 мг (69 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 8.15 (s, 1H), 7.31 (brd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.23 (brs, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 2.86 (brs, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 144.2, 129.1, 121.6, 119.3, 117.8, 115.4, 85.2, 82.3, 68.2, 52.1, 38.6, 38.6, 35.8, 30.6, 28.5, 23.1; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{29}H_{31}ClF_4N_5O_5S$: 672.1665, знайдено: 672.1651.

Стадія C: метил 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-(трифторметил)піридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

У 4 мл висушену в сушильній шафі посудину, оснащену якорем магнітної мішалки з покриттям з ПТФЕ, завантажували 130 мг продукту зі Стадії B (0,19 ммоль, 1 екв.), 87 мг 1,3-бензотіазол-2-аміну (0,58 ммоль, 3 екв.) і 168 мкл DIPEA (125 мг, 0,96 ммоль, 5 екв.), суспендованих в 1 мл CyOH, і потім в ній створювали інертну атмосферу, промиваючи посудину аргоном. Після 2 хв перемішування в інертній атмосфері, додавали 18 мг $Pd_2(dba)_3$ (0,019 ммоль, 0.1 екв.) і 23 мг XantPhos (0,038 ммоль, 0,2 екв.). Отриману в результаті суміш потім нагрівали до 140 °C і перемішували за такої температури протягом 4 год., під час чого реакція досягла стану повного перетворення. Реакційну суміш розбавляли 1 мл ДХМ і очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 85 мг (56 %) цільового продукту.

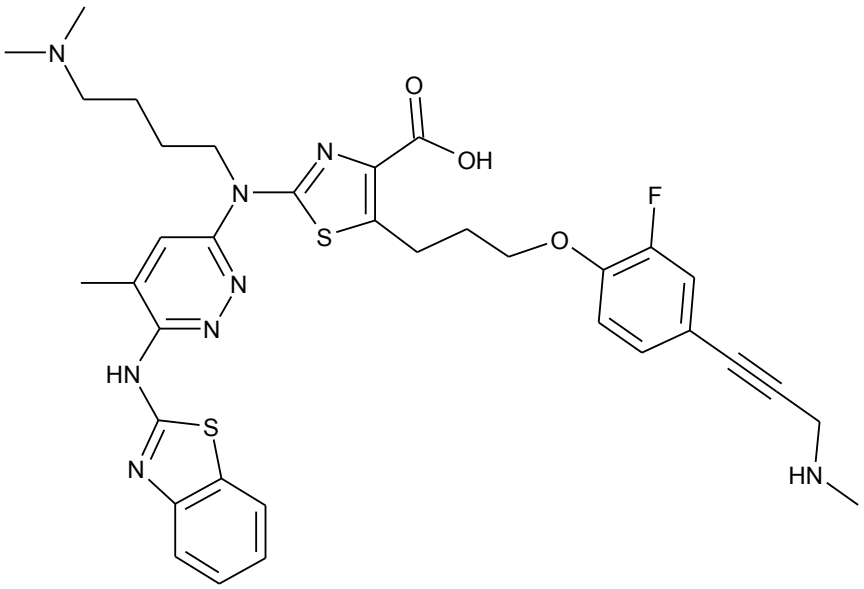
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 9.19 (br., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 4.20 (br., 3H), 4.14 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 2.84 (br., 2H), 2.13 (quint., 2H), 1.40 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 163.0, 160.0, 156.8, 151.7, 151.1, 141.7, 137.0, 135.1, 129.1, 127.3, 126.6, 123.2, 122.9, 122.7, 119.1, 116.4, 115.5, 112.1, 68.3, 38.5, 35.6, 33.8, 30.9, 28.5, 23.1; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{36}H_{36}F_4N_7O_5S_2$: 786.2150, знайдено: 786.2148.

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-(трифторметил)піридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії C як підходящого складного метилового ефіру, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{30}H_{26}F_4N_7O_3S_2$: 672.1469, знайдено: 672.1458.

Приклад 210: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-(диметиламіно)бутил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[4-(диметиламіно)бутил]аміно]-5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з продукту Синтезу 1a і 4-(диметиламіно)бутан-1-олу, отримували 401 мг (кільк.) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.60 (dd, 1H), 7.47 (dm, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.08 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.07 (m, 2h), 1.66 (m, 2h), 1.65 (m, 2h), 1.53 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 162.8, 152.7, 147.0, 143.6, 135.5, 134.1, 125.0, 117.7, 84.0, 82.4, 68.2, 56.8, 52.1, 46.0, 42.6, 30.5, 28.2, 25.2, 23.2, 21.7; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{25}H_{36}FIN_3O_5S$: 636.1399, знайдено: 636.1400.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-(диметиламіно)бутиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A і після виконання концентрування, отримували сирий метил 2-[4-(диметиламіно)бутиламіно]-5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)пропіл]тіазол-4-карбоксилат (PX-MC-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{20}H_{28}FIN_3O_3S$: 536.1, знайдено: 536.2), який потім шляхом використання Загальної методики проведення реакції Соногашіри з трет- бутил N-метил-N-проп-2-інілкарбаматом як алкінного реагенту призводив до отримання 240 мг (67 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.59 (t, 1H), 7.31 (d, 1h), 7.21 (d, 1h), 7.13 (t, 1h), 4.23 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.15 (q, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.86 (br., 3H), 2.18 (t, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.00 (quint., 2H), 1.50 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 119.3, 115.4, 68.0, 59.2, 51.7, 45.6, 44.5, 38.6, 33.9, 30.6, 28.5, 27.0, 24.9, 23.3; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{29}H_{42}FN_4O_5S$: 577.2854, знайдено: 577.2854.

Стадія C: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[4-(диметиламіно)бутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 235 мг продукту зі Стадії B (0,41 ммоль, 1 екв.) і 249 мг продукту Синтезу 4a (0,61 ммоль, 1,5 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 353 мг (90 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.33 (brd, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.22 (dm, 1H), 7.17 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.39 (br, 2H), 4.21 (br, 2h), 4.14 (t, 2h), 3.80 (s, 3h), 3.72 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.13 (br, 2h), 2.85 (BRS, 3H), 2.70 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (quin, 2H), 1.75 (BRM, 4H), 1.42 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), -0.10 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 163.1, 157.6, 155.3, 151.5, 147.6, 147.4, 141.5, 137.6, 137.5, 135.0, 129.1, 127.2, 123.5, 123.2, 119.4, 117.5, 115.5, 114.8, 112.0, 85.3, 82.3, 72.9, 68.5, 66.9, 56.5, 52.1, 46.2, 42.7, 38.4, 34.0, 31.1, 28.4, 24.5/21.5, 23.2, 17.9, 17.8, -1.1; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{47}H_{64}FN_8O_6S_2Si$: 947.4138, знайдено: 947.4144.

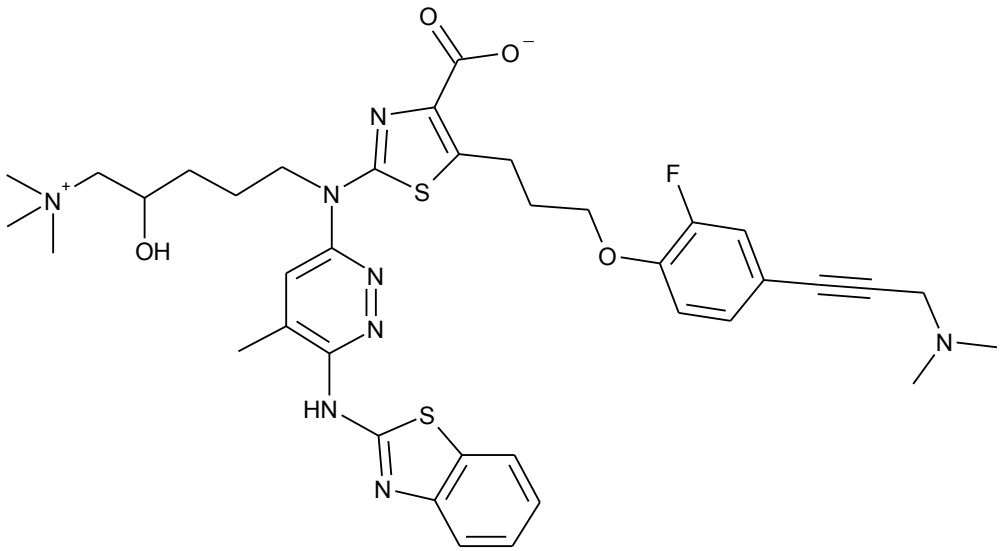
Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-(диметиламіно)етил]бутил]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-

карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{35}H_{40}FN_8O_3S_2$: 703.2649, знайдено: 703.2637.

Приклад 211: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-(триметиламоніо)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Стадія A: [2-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-5-[[5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-4-метоксикарбонілтіазол-2-іл]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]пентил]триметиламоній

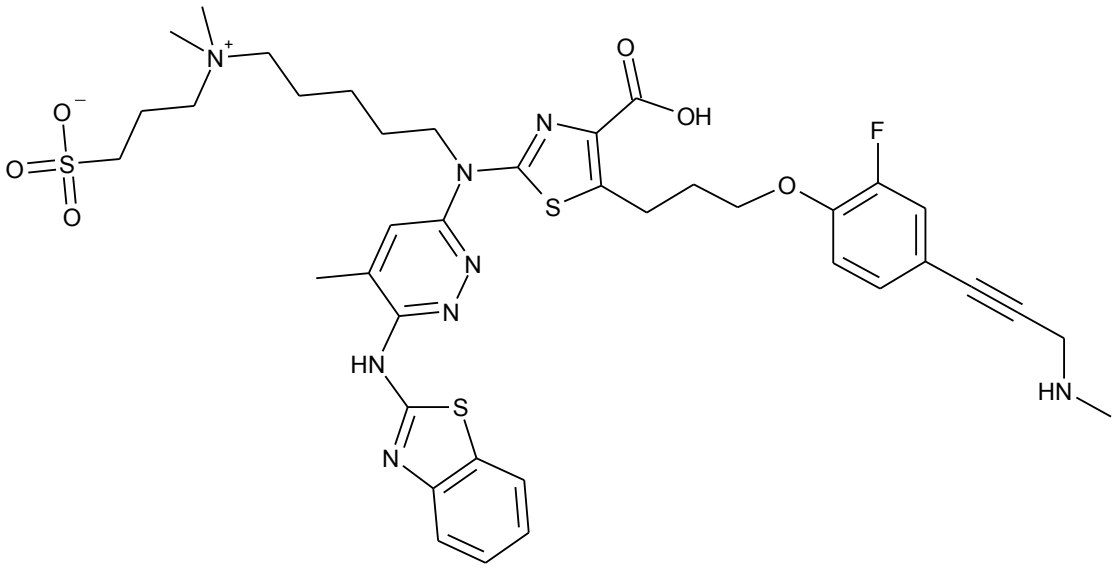
Використовуючи Загальну методику утворення четвертинної солі, починаючи з продукту Синтезу 5b і N,N-диметилметанаміну як підходящого третинного аміну, отримували цільовий продукт.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-(триметиламоніо)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту з четвертинної солі, починаючи з продукту зі Стадії A у вигляді четвертинної солі, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{38}H_{46}FN_8O_4S_2$: 761.3062, знайдено: 761.3057.

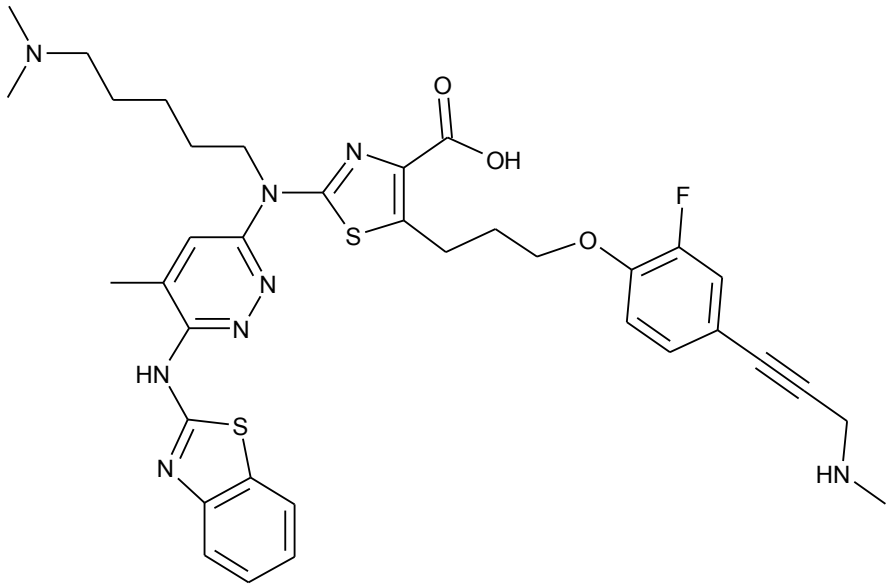
Приклад 212: 3-[5-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-карбокси-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]тіазол-2-іл]аміно]пентилдиметиламоніо]пропан-1-сульфонат



Використовуючи Загальну методику алкілування, зняття захисту та гідролізу, починаючи за сполуки Прикладу 213, Стадія C, і оксатіолан 2,2-діоксиду, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{51}H_{72}FN_8O_9S_3Si$: 839.2843, знайдено: 839.2823.

Приклад 213: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-(диметиламіно)пентил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[5-(диметиламіно)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з продукту Синтезу 1b і 5-(диметиламіно)пентан-1-олу, отримували 1,47 г (кільк.) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.30 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.86 (bs, 3H), 2.35 (bs, 2h), 2.24 (bs, 6h), 2.08 (m, 2h), 1.62-1.13 (m, 6h), 1.51 (s, 9H), 1.42 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 119.2, 115.4, 85.2, 79.8, 68.1, 58.8, 52.0, 46.4, 45.0, 38.3, 33.8, 30.5, 28.5, 28.1, 23.2; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{35}H_{52}FN_4O_7S$: 691.3541, знайдено: 691.3524.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[5-(диметиламіно)пентиламіно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A, отримували 0,66 г (52 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.58 (t, 1h), 7.32 (brd., 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.87 (br., 3H), 2.35 (br., 2H), 2.24 (brs., 6H), 2.00 (quint., 2H), 1.51 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.30 (m, 2H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 119.3, 115.4, 68.0, 58.9, 51.7, 45.0, 44.4, 38.6, 33.8, 30.6, 28.9, 28.5, 26.4, 24.5, 23.3; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{30}H_{44}FN_4O_5S$: 591.3016, знайдено: 591.3005.

Стадія C: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[5-(диметиламіно)пентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4a, отримували 0,43 г (40 %) цільового продукту.

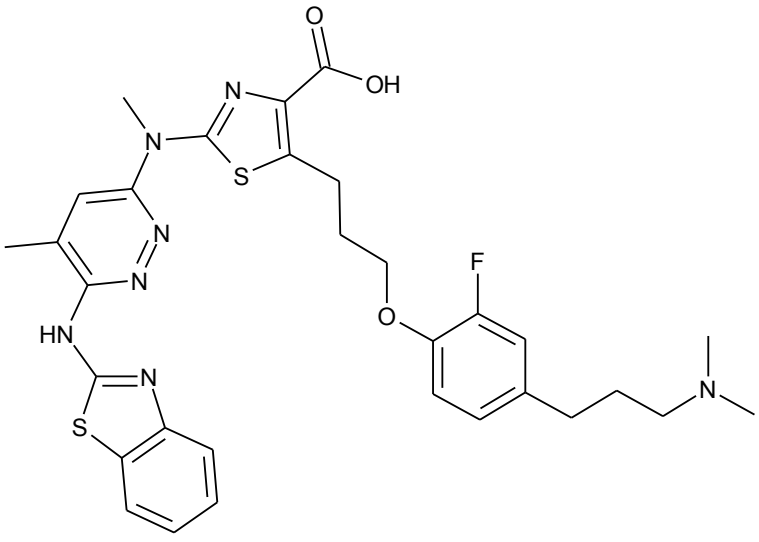
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1h), 7.69 (s, 1h), 7.47 (d, 1h), 7.44 (td, 1h), 7.32 (brd., 1H), 7.25 (td, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.20 (br., 2H), 4.15 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.84 (br., 3H), 2.57 (br., 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (br., 6H), 2.12 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 127.2, 123.5, 123.2, 119.3, 117.6, 115.5, 112, 72.9, 68.4, 66.7, 58.2, 52.0, 46.7, 44.2, 38.4, 33.8, 31.0, 28.5, 26.8, 25.4, 23.8, 23.2, 17.9, 17.8, -1.0; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{48}H_{66}FN_8O_6S_2Si$: 961.4300, знайдено: 461.4293.

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-(диметиламіно)етил]пентил]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{36}H_{42}FN_8O_3S_2$: 717.2805, знайдено: 717.2779.

Приклад 214: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)пропіл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)пропіл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[метил-[5-метил-6-[(E)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Суміш 59 мг сполуки Прикладу 50, Стадія A (0,075 ммоль, 1 екв.), і 6 мг 10 % паладію на деревному вугіллі (0,076 екв.) в 5 мл етанолу витримували під тиском водню 4 бар за к. т. протягом 18 год. Після фільтрування через целіт продукт концентрували з отриманням 59 мг (99 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 9.30 (brs, 1H), 7.84 (dm, 1H), 7.68 (q, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.97 (dm, 1H), 4.27 (q, 2H), 4.10 (t, 2h), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 2h), 3.27 (t, 2h), 2.99 (m, 2H), 2.75 (d, 6h), 2.55 (t, 2h), 2.46 (d, 3h), 2.12 (m, 2h), 1.88 (m, 2h), 1.30 (t, 3h), 0.92 (m, 2h), -0.11 (s, 9H); МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для

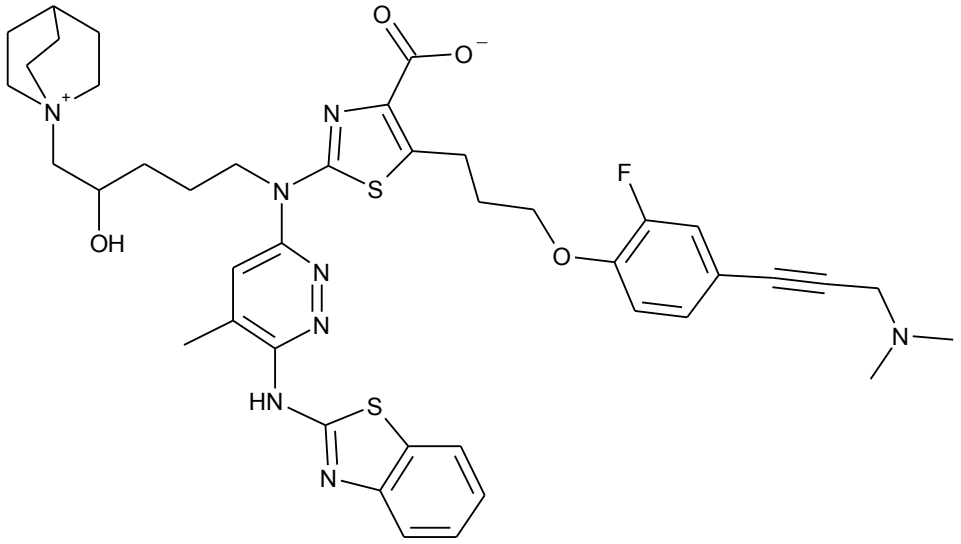
$C_{39}H_{53}FN_7O_4S_2Si$: 794.3354 знайдено: 794.3356.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)пропіл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

До суміші 59 мг продукту зі Стадії A (0,076 ммоль, 1 екв.) в 5 мл 1,4-діоксану додавали 1,5 мл 4 н. розчину HCl (6,0 ммоль) і перемішували за к. т. протягом 18 год. Після додавання 510 мг $LiOH \times H_2O$ (12,14 ммоль, 160 екв.) суміш перемішували за 60 °C протягом 2 год. Після концентрування сирий продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи ДХМ і MeOH (що містить 1,2 % $NH_3$) як елюенти, і потім за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 25 мМ $NH_4HCO_3$ у суміші вода: MeCN) з отриманням 3 мг (6 %) цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{31}H_{35}FN_7O_3S_2$: 636.2226 знайдено: 636.2221.

Приклад 215: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідрокси-5-хінуклідин-1-ій-1-ілпентил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Стадія A: метил 2-[[4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-5-хінуклідин-1-ій-1-ілпентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

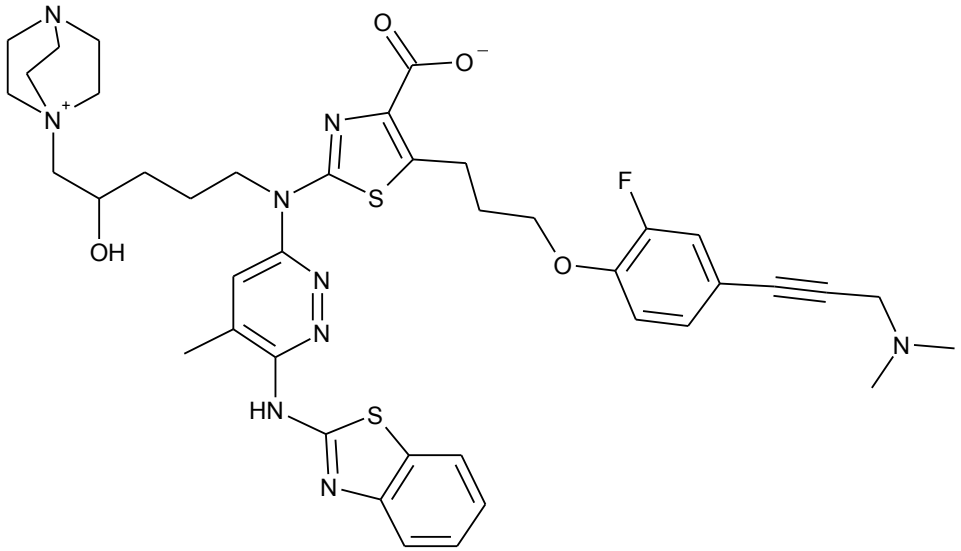
Використовуючи Загальну методику утворення четвертинної солі, починаючи з продукту Синтезу 5b і хінуклідину як підходящого третинного аміну, отримували цільовий продукт.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідрокси-5-хінуклідин-1-ій-1-ілпентил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту з четвертинної солі, починаючи з продукту зі Стадії A у вигляді четвертинної солі, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{42}H_{51}FN_8O_4S_2$: 407.1724, знайдено: 407.1724.

Приклад 216: 2-[[5-(1-аза-4-азоніябіцикло[2.2.2]октан-4-іл)-4-гідроксипентил]-[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Стадія A: метил 2-[[5-(1-аза-4-азоніябіцикло[2.2.2]октан-4-іл)-4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксипентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

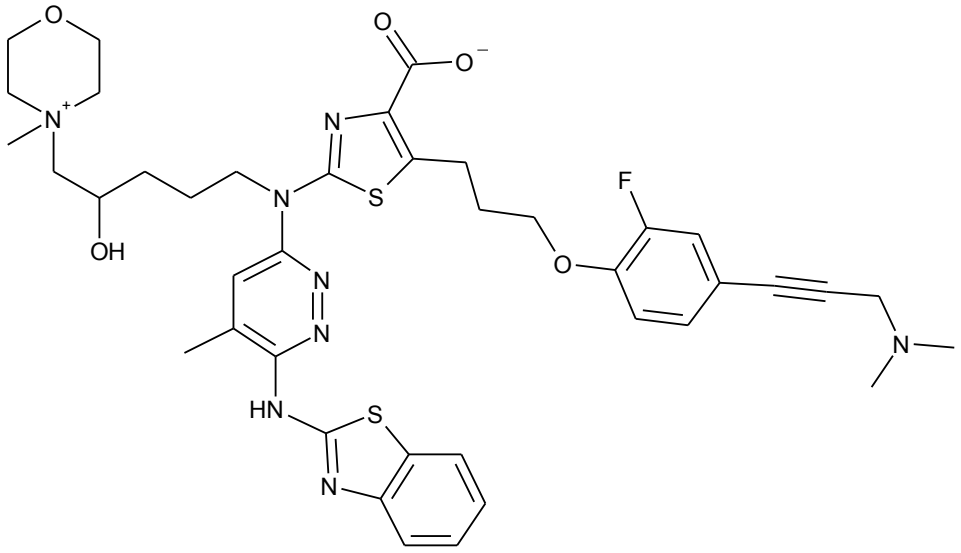
Використовуючи Загальну методику утворення четвертинної солі, починаючи з продукту Синтезу 5b і 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану як підходящого третинного аміну, отримували цільовий продукт.

Стадія B: 2-[[5-(1-аза-4-азоніябіцикло[2.2.2]октан-4-іл)-4-гідроксипентил]-[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту з четвертинної солі, починаючи з продукту зі Стадії A у вигляді четвертинної солі, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{41}H_{50}FN_9O_4S_2$: 407.6700, знайдено: 407.6699.

Приклад 217: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-(4-метилморфолін-4-ій-4-іл)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Стадія A: метил 2-[[4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-5-(4-метилморфолін-4-ій-4-іл)пентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику утворення четвертинної солі, починаючи з продукту

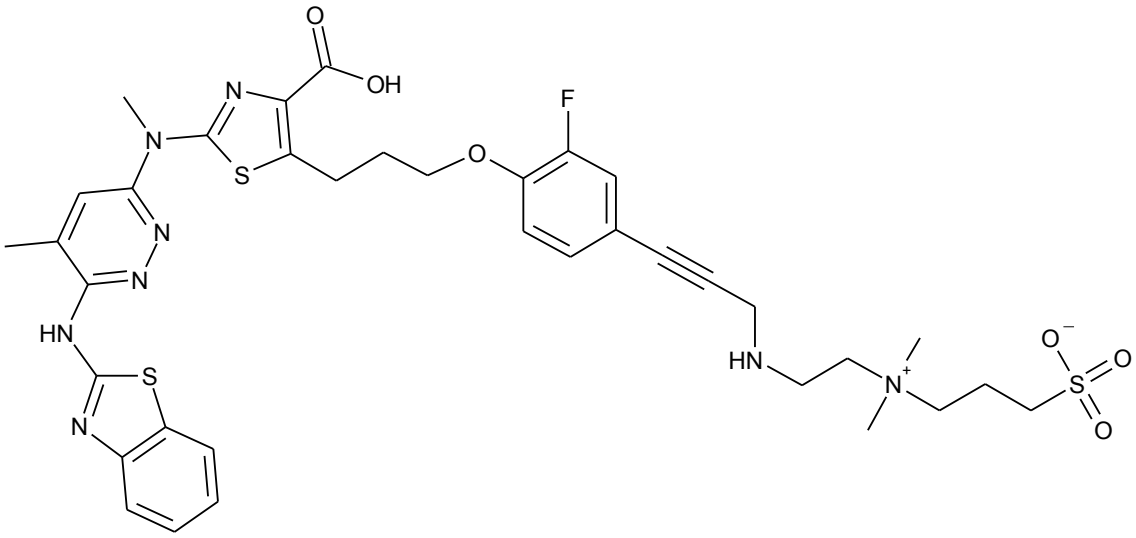
Синтезу 5b і 4-метилморфоліну як підходящого третинного аміну, отримували цільовий продукт.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-(4-метилморфолін-4-ій-4-іл)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту з четвертинної солі, починаючи з продукту зі Стадії A у вигляді четвертинної солі, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{40}H_{48}FN_8O_5S_2$: 803.3168, знайдено: 803.3165.

Приклад 218: 3-[2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-4-карбокситіазол-5-іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-ініламіно]етилдиметиламоніо]пропан-1-сульфонат



Стадія A: 3-[2-[трет-бутоксикарбоніл-[3-[4-[3-[4-етоксикарбоніл-2-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-5-іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-ініл]аміно]етилдиметиламоніо]пропан-1-сульфонат

159 мг продукту Синтезу 5h (0,17 ммоль, 1 екв.) і 208 мг оксатіолан 2,2-діоксиду (1,70 ммоль, 10 екв.) змішували в ацетонітрилі (6 мл / ммоль), і реакційну суміш перемішували за 60 °C протягом 2,5 год., під час чого ступінь перетворення досягла значення >90 %. Суміш концентрували на целіті та очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи EtOAc і MeOH (1.2 % $NH_3$) як елюенти з отриманням 126 мг (70 %) цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

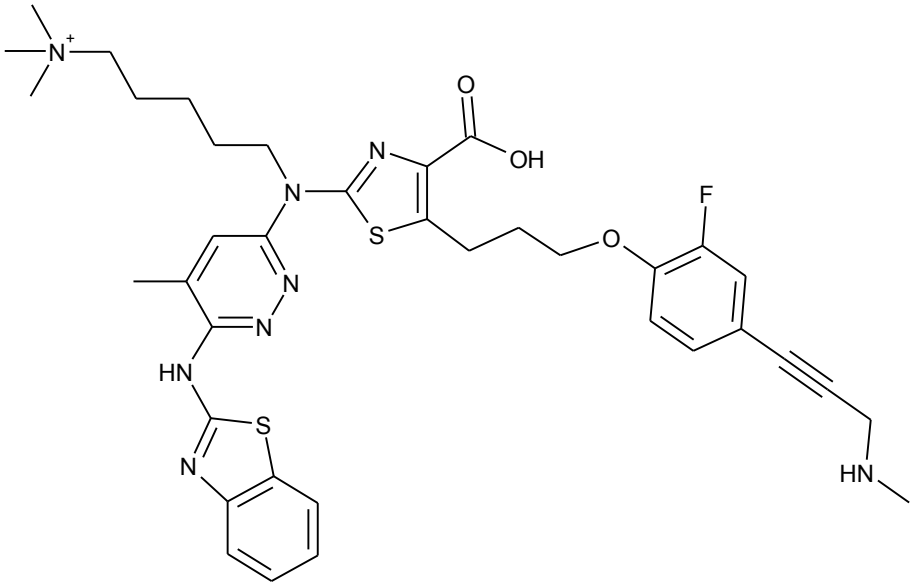
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1h), 7.67 (s, 1h), 7.46 (d, 1h), 7.44 (t, 1h), 7.35 (br., 1H), 7.25 (t, 1H), 7.25 (br., 1H), 7.18 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.28 (br., 2H), 4.26 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.70 (brt., 2H), 3.46 (br., 2H), 3.46 (br., 2H), 3.27 (t, 2H), 3.08 (brs., 6H), 2.46 (s, 3H), 2.46 (t, 2H), 2.13 (quint., 2H), 2.02 (br., 2H), 1.44 (brs., 9H), 1.29 (t, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 154.4, 129.2, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 117.6, 115.5, 111.9, 72.8, 68.4, 66.7, 63.3, 60.7, 59.9, 50.7, 48.0, 40.7, 37.8, 35.3, 31.1, 28.3, 23.2, 19.4, 17.8, 17.8, 14.6, -1.0; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{49}H_{68}FN_8O_9S_3Si$: 1055.4019, знайдено: 1055.4026.

Стадія B: 3-[2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-4-карбокситіазол-5-іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-ініламіно]етилдиметиламоніо]пропан-1-сульфонат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 25 мМ $NH_4HCO_3$ в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{36}H_{42}FN_8O_6S_3$: 797.2368, знайдено: 797.2343.

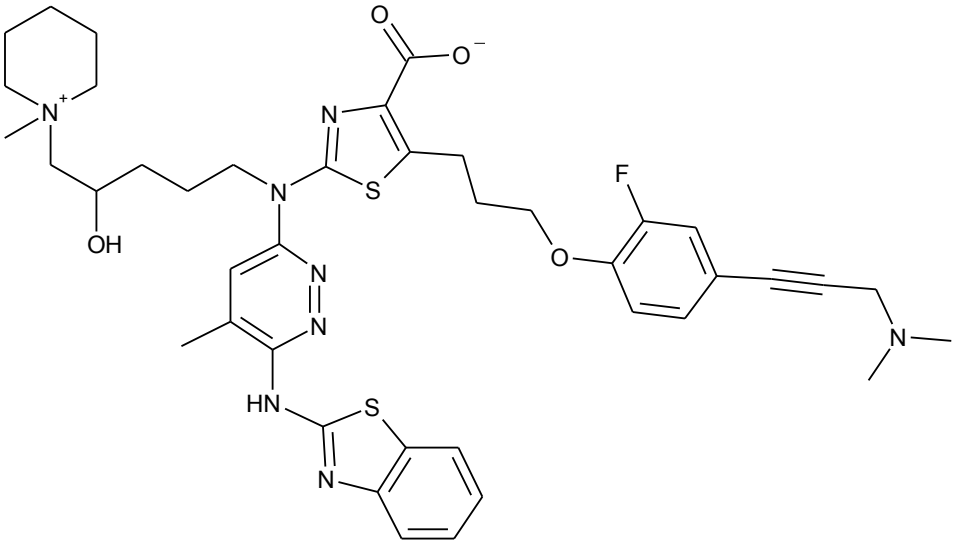
Приклад 219: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-(триметиламоніо)пентил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Використовуючи Загальну методику алкілування, зняття захисту та гідролізу, починаючи зі сполуки Прикладу 213, Стадія C, і йодметану, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{37}H_{44}FN_8O_3S_2$: 731.2956, знайдено: 731.2967.

Приклад 220: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-(1-метилпіперидин-1-ій-1-іл)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Стадія A: метил 2-[[4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-5-(1-метилпіперидин-1-ій-1-іл)пентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику утворення четвертинної солі, починаючи з продукту Синтезу 5b і 1-метилпіперидину як підходящого третинного аміну, отримували цільовий продукт.

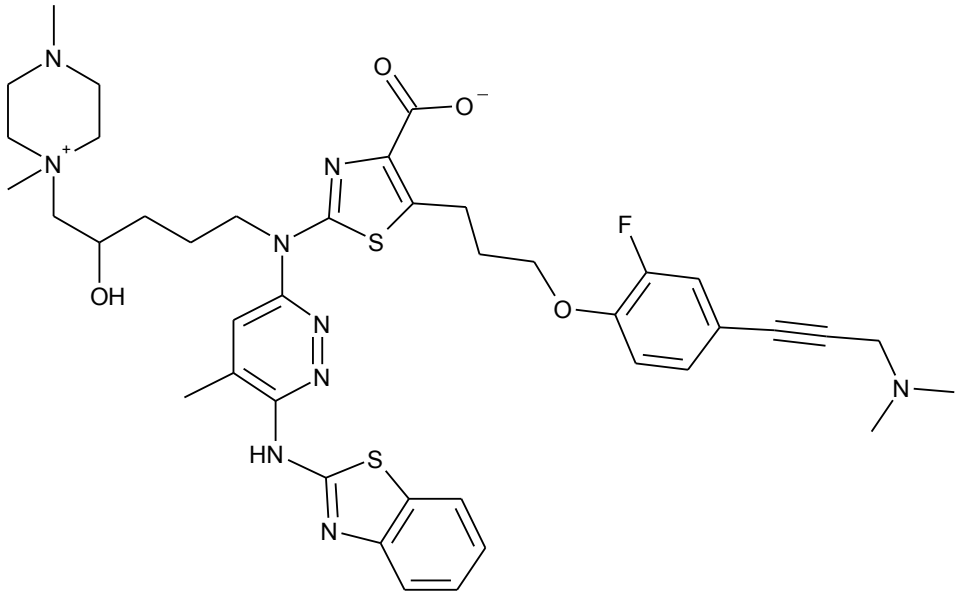
Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-(1-метилпіперидин-1-ій-1-іл)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту з четвертинної солі, починаючи з продукту зі Стадії A у вигляді четвертинної солі, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{41}H_{50}FN_8O_4S_2$: 801.3375, знайдено: 801.3378.

Приклад 221: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-(1,4-диметилпіперазин-1-ій-1-іл)-4-гідроксипентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-

фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Стадія A: метил 2-[[4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-5-(1,4-диметилпіперазин-1-ій-1-іл)пентил]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

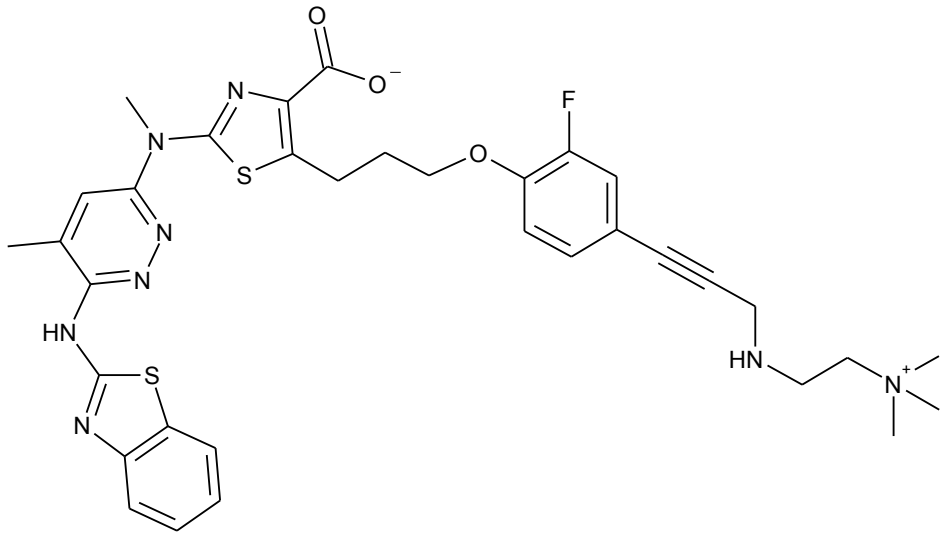
Використовуючи Загальну методику утворення четвертинної солі, починаючи з продукту Синтезу 5b і 1,4-диметилпіперазину як підходящого третинного аміну, отримували цільовий продукт.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-(1,4-диметилпіперазин-1-ій-1-іл)-4-гідроксипентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту з четвертинної солі, починаючи з продукту зі Стадії A у вигляді четвертинної солі, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{41}H_{51}FN_9O_4S_2$: 816.3484, знайдено: 816.3489.

Приклад 222: 2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-4-карбокситіазол-5-іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-ініламіно]етилтриметиламоній



Стадія A: 2-[трет-бутоксикарбоніл-[3-[4-[3-[4-етоксикарбоніл-2-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-5-

іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-ініл]аміно]етилтриметиламоній

200 мг продукту Синтезу 5h (0,21 ммоль, 1 екв.) розчиняли в ацетонітрилі (4 мл/ммоль), потім додавали 152 мг йодметану (1,07 ммоль, 5 екв.) і перемішували за к. т. протягом 1,5 год. Реакція не йшла далі, тому в цей момент процес зупиняли, спостерігаючи часткове перетворення. Леткі речовини упарювали і сиру суміш (що містить продукт Синтезу 5h і цільовий продукт) безпосередньо переносили на наступну стадію.

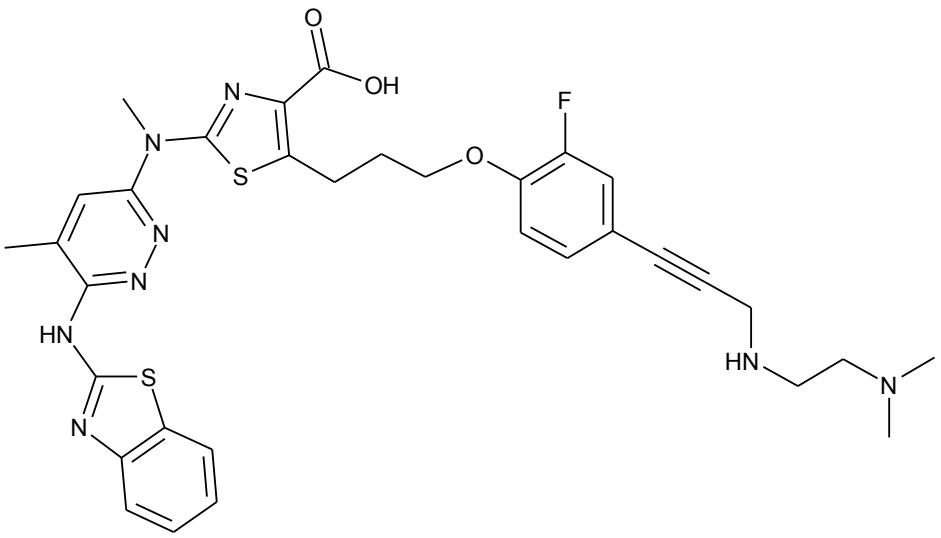
РХ-МС-Epi (m / z): $[M]^+$, розраховано для $C_{47}H_{64}FN_8O_6S_2Si$: 947.4, знайдено: 947.4.

Стадія B: 2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-4-карбокситіазол-5-іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-ініламіно]етилтриметиламоній

Використовуючи Загальну методику зняття захисту і гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 25 мМ $NH_4HCO_3$ у суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, відокремлювали та виділяли цільовий продукт і сполуку Прикладу 223.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{38}FN_8O_3S_2$: 689.2487, знайдено: 689.2481.

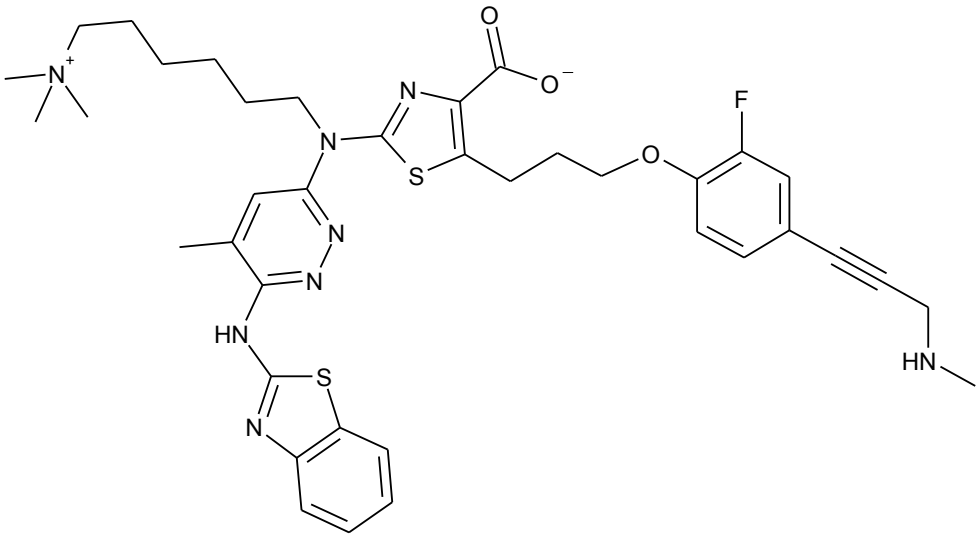
Приклад 223: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-[2-(диметиламіно)етиламіно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Приклад 223 виділяли як побічний продукт під час отримання сполуки Прикладу 222, Стадія B.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{36}FN_8O_3S_2$: 675.2330, знайдено: 675.2324.

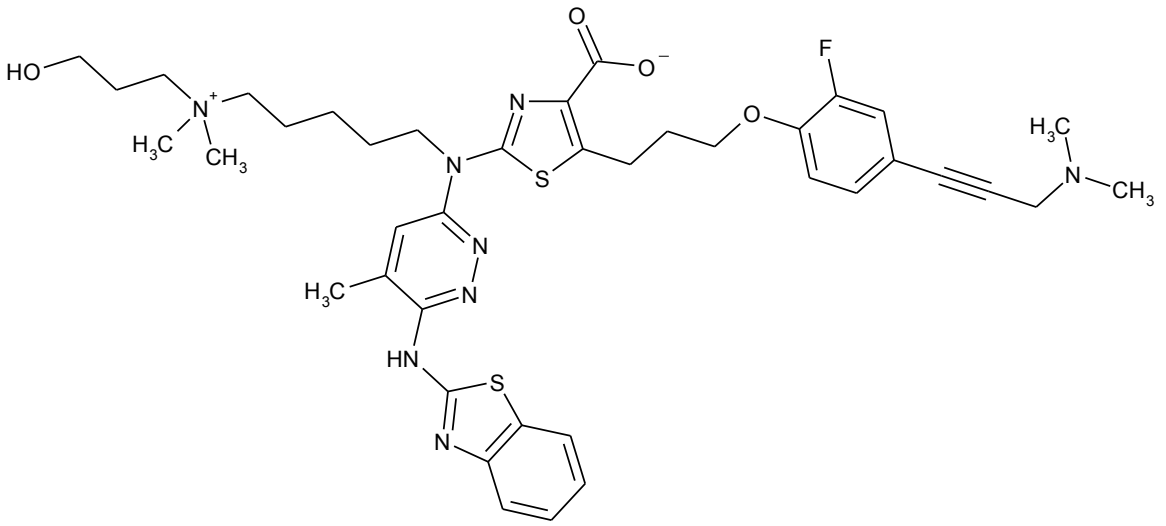
Приклад 224: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[6-(триметиламоніо)гексил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Використовуючи Загальну методику алкілування, зняття захисту та гідролізу, починаючи зі сполуки Прикладу 199, Стадія C, і йодметану, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.90 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (brd, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 4.37 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.44 (brs, 2h), 3.30 (t, 2h), 3.24 (t, 2h), 3.03 (s, 9H), 2.45 (s, 3h), 2.31 (s, 3h), 2.11 (quin, 2H), 1.72-1.39 (m, 8h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 151.5, 147.1, 128.8, 126.6, 122.6, 122.3, 119.1, 118.4, 117.0, 115.5, 88.5, 82.0, 69.0, 65.8, 52.6, 46.6, 40.3, 35.4, 31.2, 26.6-22.2, 23.2, 18.0; MCBP-Epi (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{38}H_{44}FN_8O_3S_2$: 745.3118, знайдено: 745.3110.

Приклад 225: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[3-гідроксипропіл(диметил)амоніо]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Стадія A: 5-[[5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-4-метоксикарбонілтіазол-2-іл]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]пентил-(3-гідроксипропіл)-диметиламоній

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ з подальшим очищенням за допомогою обернено-фазової колонкової флешхроматографії (C18, 0.1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту Синтезу 5f і 3-(диметиламіно)пропан-1-олу як підходяшого аміну, отримували цільовий продукт.

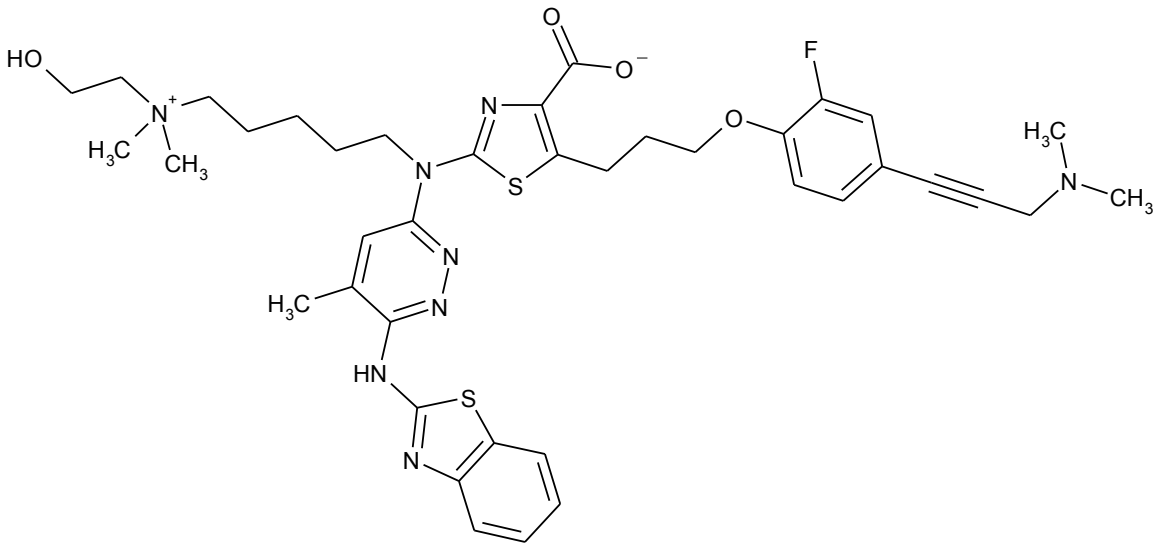
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 10.35 (brs, 1H), 7.84 (dm, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.35 (dm, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 5.87 (s, 2h), 4.79 (BRS, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.19 (t, 2h), 3.79 (s, 3h), 3.73 (m, 2h), 3.46 (m, 2h), 3.30 (m, 2H), 3.27 (t, 2h), 3.25 (t, 2h), 3.00 (s, 6h), 2.86 (s, 6h), 2.47 (s, 3h), 2.14 (m, 2h), 1.8 (m, 2h), 1.76 (m, 2h), 1.75 (m, 2h), 1.38 (m, 2h), 0.92 (m, 2H), -0.98 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M]^+$, розраховано для $C_{47}H_{66}FN_8O_5S_2Si$: 933.4346, знайдено: 933.4342.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[3-гідроксипропіл(диметил)амоніо]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{40}H_{50}FN_8O_4S_2$: 789.3375, знайдено: 789.3376.

Приклад 226: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-гідроксиетил(диметил)амоніо]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Стадія A: 5-[[5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-4-метоксикарбонілтіазол-2-іл]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]пентил-(2-гідроксіетил)-диметиламоній

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ з подальшим очищенням за допомогою обернено-фазової колонкової флешхроматографії (C18, 0.1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту Синтезу 5f і 2-(диметиламіно)етанолу як підходяшого аміну, отримували цільовий продукт.

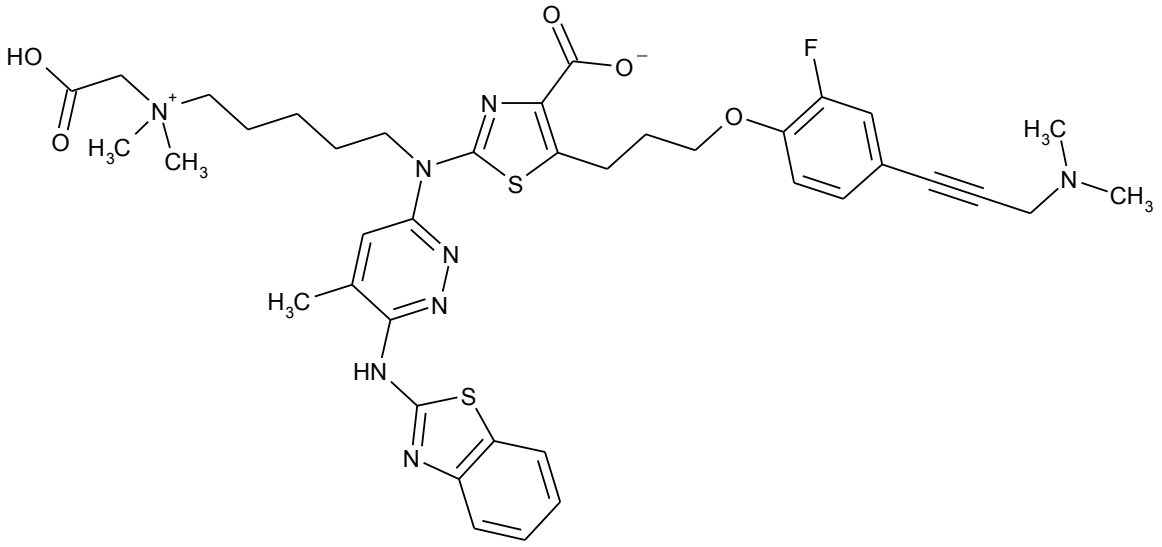
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1h), 7.72 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.47 (dd, 1h), 7.45 (t, 1H), 7.35 (d, 1h), 7.26 (t, 1h), 7.24 (t, 1h), 5.87 (s, 2h), 5.29 (br., 1H), 4.42 (t, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.81 (brt., 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.86 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), -0.10 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.6, 127.3, 123.5, 123.2, 119.7, 117.6, 115.5, 112.0, 72.9, 68.6, 66.8, 65.1, 64.4, 55.4, 52.0, 51.2, 46.9, 46.4, 42.2, 31.1, 26.7, 23.2, 23.2, 21.9, 17.9, 17.8, -0.9; MCBP-Epi (m / z): $[M]^+$, розраховано для $C_{46}H_{64}FN_8O_5S_2Si$: 919.4189, знайдено: 919.4192.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-гідроксіетил(диметил)амоніо]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+2H]^{2+}$, розраховано для $C_{39}H_{49}FN_8O_4S_2$: 388.16455, знайдено: 388.1639.

Приклад 227: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[карбоксиметил(диметил)амоніо]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Стадія A: 5-[[5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-4-метоксикарбонілтіазол-2-іл]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]пентил-(2-етокси-2-оксоетил)-диметиламоній

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ з подальшим очищенням за допомогою обернено-фазової колонкової флешхроматографії (C18, 0.1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту Синтезу 5f і етил-2-(диметиламіно)ацетату як підходяшого аміну, отримували цільовий продукт.

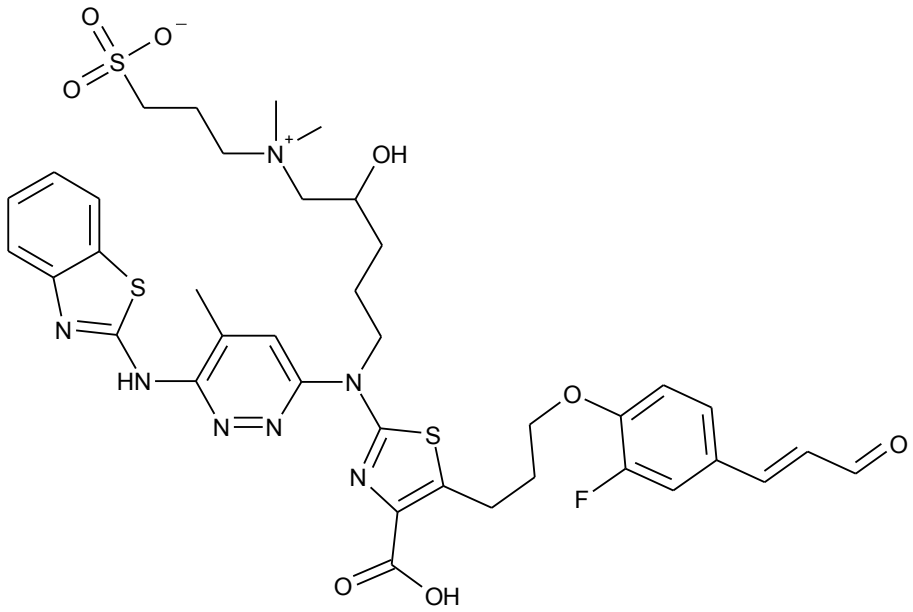
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 10.33 (brs, 1H), 7.84 (dm, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.35 (dm, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 5.87 (s, 2h), 4.42 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.29 (s, 2h), 4.21 (Q, 2h), 4.19 (t, 2h), 3.79 (s, 3h), 3.73 (m, 2h), 3.46 (m, 2h), 3.27 (t, 2h), 3.18 (s, 6h), 2.87 (s, 6h), 2.47 (s, 3h), 2.14 (m, 2h), 1.79 (m, 2h), 1.75 (m, 2h), 1.37 (m, 2h), 1.22 (t, 3H), 0.92 (m, 2H), -0.10(s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M]^+$, розраховано для $C_{48}H_{66}FN_8O_6S_2Si$: 961.4294, знайдено: 961.4293.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[карбоксиметил(диметил)амоніо]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{39}H_{46}FN_8O_5S_2$: 789.3011, знайдено: 789.2995.

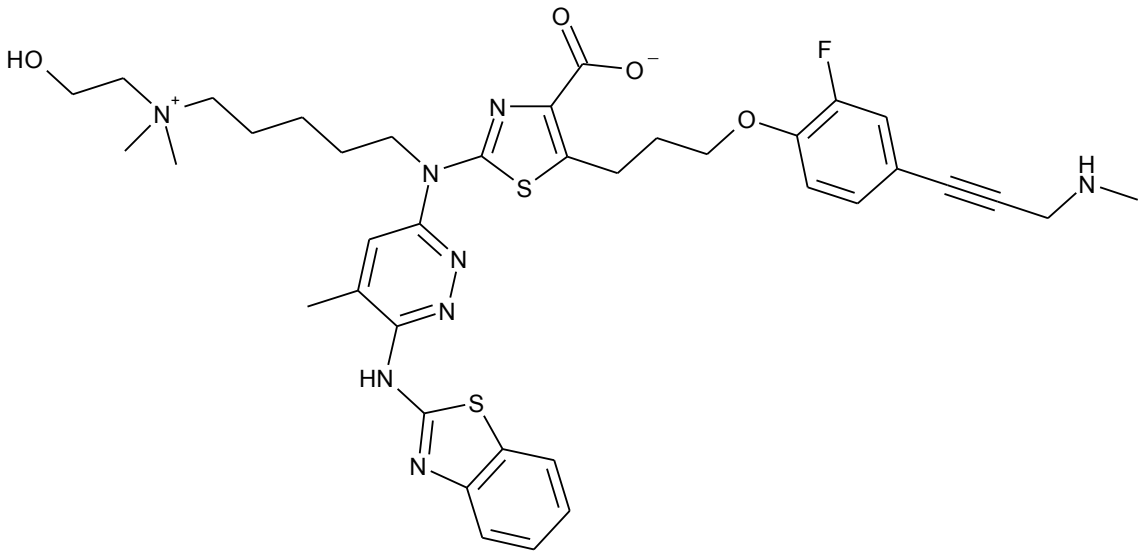
Приклад 228: 3-[[5-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-карбокси-5-[3-[2-фтор-4-[(E)-3-оксопроп-1-еніл]фенокси]пропіл]тіазол-2-іл]аміно]-2-гідроксипентил]-диметиламоніо]пропан-1-сульфонат



Приклад 228 виділяли як побічний продукту під час отримання сполуки Прикладу 146.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{38}H_{45}FN_7O_8S_3$: 842.2470, знайдено: 842.2494.

Приклад 229: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-гідроксіетил(диметил)амоніо]пентил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Стадія A: 5-[[5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-4-метоксикарбонілтіазол-2-іл]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]пентил-(2-гідроксіетил)диметиламоній

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ з подальшим очищенням за допомогою обернено-фазової колонкової флешхроматографії (C18, 0.1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту Синтезу 5e і 2-(диметиламіно)етанолу як підходяшого аміну, отримували цільовий продукт.

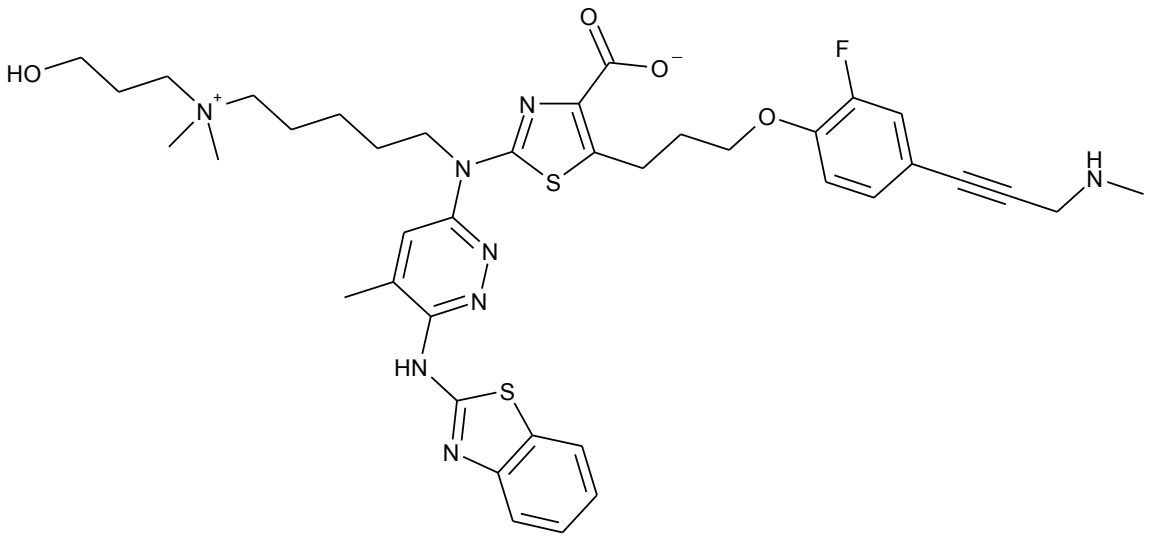
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (dm, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.23 (dm, 1H), 7.17 (t, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.28 (brs, 1H), 4.42 (t, 2h), 4.20 (BRS, 2h), 4.16 (t, 2H), 3.81 (m, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.73 (m, 2h), 3.36 (t, 2h), 3.31 (t, 2h), 3.27 (t, 2h), 3.04 (s, 6h), 2.84 (BRS, 3h), 2.46 (s, 3h), 2.13 (m, 2h), 1.77 (m, 2h), 1.75 (m, 2h), 1.41 (s, 9H), 1.37 (m, 2h), 0.92 (m, 2h), -0.11 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M]^+$, розраховано для $C_{50}H_{70}FN_8O_7S_2Si$: 1005.4557, знайдено: 1005.4554.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-гідроксіетил(диметил)амоніо]пентил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{38}H_{46}FN_8O_4S_2$: 761.3062, знайдено: 761.3057.

Приклад 230: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[3-гідроксипропіл(диметил)амоніо]пентил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Стадія A: 5-[[5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-4-метоксикарбонілтіазол-2-іл]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]пентил-(3-гідроксипропіл)-диметиламоній

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ з подальшим очищенням за допомогою обернено-фазової колонкової флешхроматографії (C18, 0.1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту Синтезу 5e і 3-(диметиламіно)пропан-1-олу як підходяшого аміну, отримували цільовий продукт.

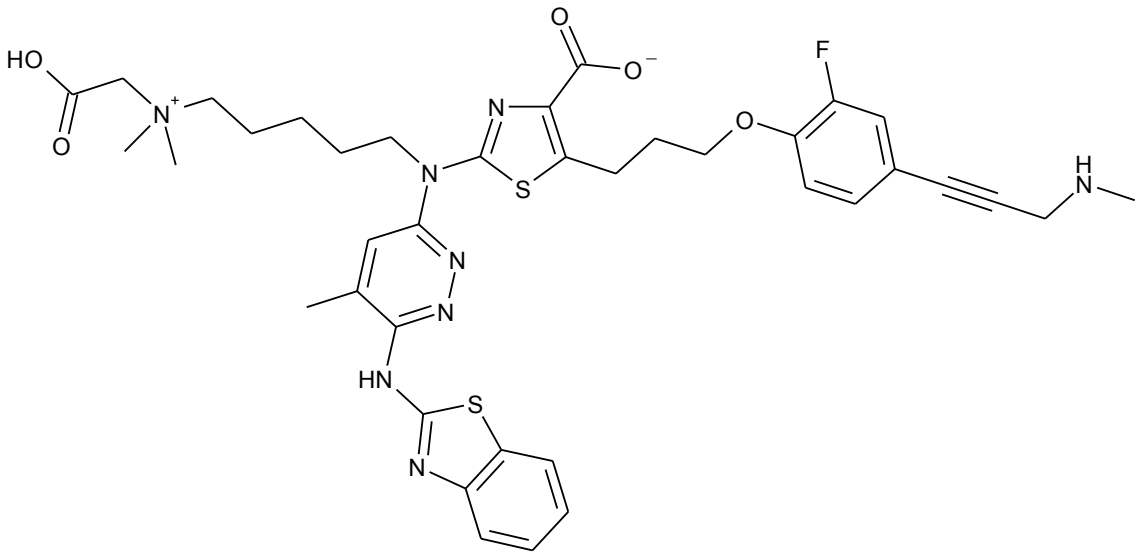
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (dm, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.23 (dm, 1H), 7.18 (t, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.78 (brs, 1H), 4.42 (t, 2h), 4.21 (s, 2H), 4.15 (t, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.72 (m, 2H), 3.46 (m, 2h), 3.30 (t, 2h), 3.27 (t, 2h), 3.25 (t, 2h), 2.99 (s, 6h), 2.85 (BRS, 3h), 2.47 (s, 3h), 2.12 (m, 2h), 1.80 (m, 2h), 1.76 (m, 2h), 1.76 (m, 2h), 1.41 (s, 9H), 1.38 (m, 2h), 0.92 (m, 2h), -0.11 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M]^+$, розраховано для $C_{51}H_{72}FN_8O_7S_2Si$: 1019.4713, знайдено: 1019.4713.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[3-гідроксипропіл(диметил)амоніо]пентил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{39}H_{48}FN_8O_4S_2$: 775.3218, знайдено: 775.3213.

Приклад 231: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[карбоксиметил(диметил)амоніо]пентил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Стадія A: 5-[[5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-4-метоксикарбонілтіазол-2-іл]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]пентил-(2-етокси-2-оксоетил)-диметиламоній

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ з подальшим очищенням за допомогою обернено-фазової колонкової флешхроматографії (C18, 0.1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту Синтезу 5e і етил-2-(диметиламіно)ацетату як підходяшого аміну, отримували цільовий продукт.

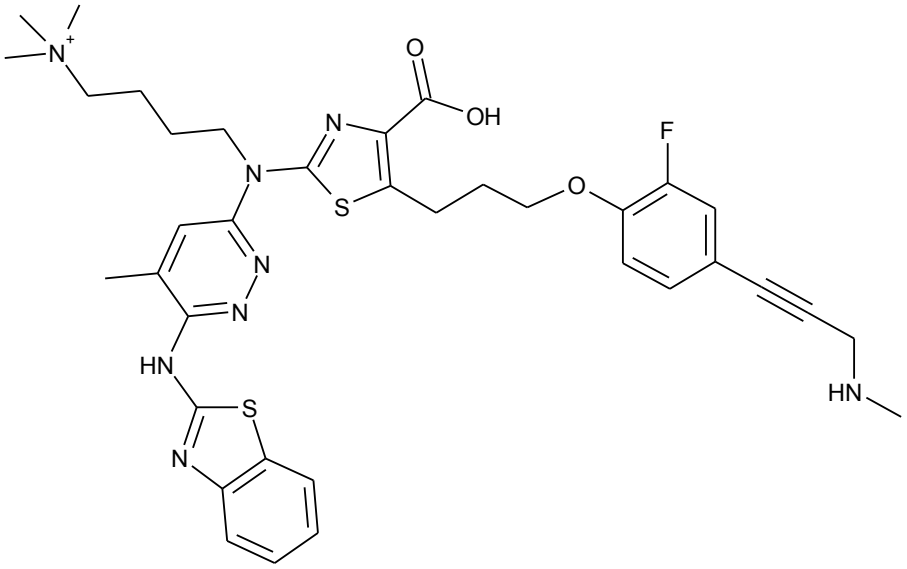
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (dm, 1H), 7.71 (q, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.23 (dm, 1H), 7.17 (t, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.37 (s, 2h), 4.21 (Q, 2h), 4.21 (BRS, 2h), 4.16 (t, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.72 (m, 2h), 3.46 (m, 2h), 3.27 (t, 2h), 3.18 (s, 6h), 2.84 (BRS, 3h), 2.47 (d, 3h), 2.12 (m, 2h), 1.79 (m, 2h), 1.75 (m, 2h), 1.41 (s, 9H), 1.37 (m, 2h), 1.22 (t, 3h), 0.92 (m, 2h), -0.10 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M]^+$, розраховано для $C_{52}H_{72}FN_8O_8S_2Si$: 1047.4662, знайдено: 1047.468.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[карбоксиметил(диметил)амоніо]пентил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{38}H_{44}FN_8O_5S_2$: 775.2855, знайдено: 775.2857.

Приклад 232: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-(триметиламоніо)бутил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат



Стадія A: 4-[[5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-4-метоксикарбонілтіазол-2-іл]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]бутилтриметиламоній

Використовуючи Загальну методику алкілування тозилатом, утвореним in situ, починаючи з продукту Синтезу 5c і N,N-диметилметанаміну як підходящого аміну, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

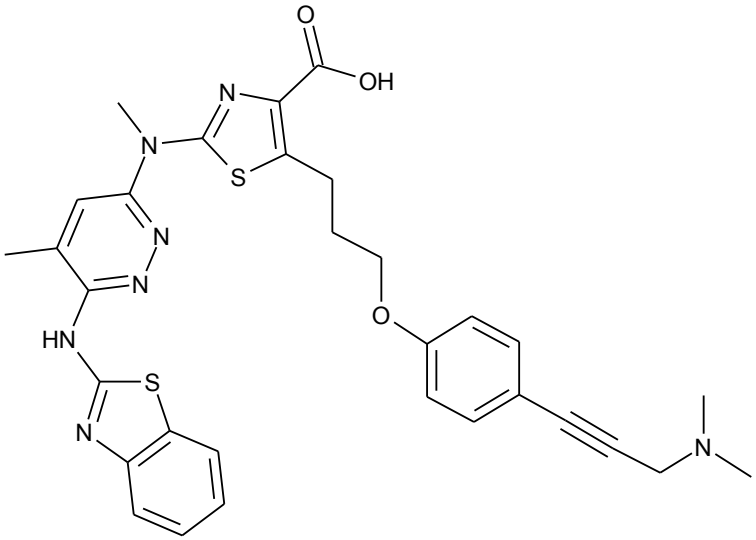
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.33 (brd, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.22 (dm, 1H), 7.17 (t, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.40 (t, 2), 4.20 (brs, 2h), 4.15 (t, 2h), 3.79 (s, 3h), 3.73 (t, 2h), 3.46 (t, 2h), 3.27 (t, 2h), 3.06 (s, 9H), 2.84 (BRS, 3h), 2.46 (s, 3h), 2.12 (m, 2h), 1.82 (m, 2h), 1.75 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (t, 2h), -0.10 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 127.2, 123.6, 123.2, 119.3, 117.5, 115.5, 112.1, 72.9, 68.4, 66.7, 65.4, 52.8, 52.1, 46.3, 38.8, 33.8, 31.0, 28.5, 24.4, 23.3, 19.8, 18.0, 17.8, -1.0; MCBP-Epi (m / z): $[M]^+$, розраховано для $C_{48}H_{66}FN_8O_6S_2Si$: 961.4294, знайдено: 961.4312.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-(триметиламоніо)бутил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M]^+$, розраховано для $C_{36}H_{42}FN_8O_3S_2$: 717.2800, знайдено: 717.2800.

Приклад 233: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]-2-[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування силіл-захищених фенолів, починаючи з 219 мг продукту Синтезу 5g (0,30 ммоль, 1 екв.) і 100 мг продукту Синтезу 6j (0,30 ммоль, 1 екв.) з подальшим очищенням за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи EtOAc і MeOH (що містить 1,2 % $NH_3$) як елюенти, отримували 37 мг (12 %) цільового продукту у вигляді темно-жовтої липкої сполуки.

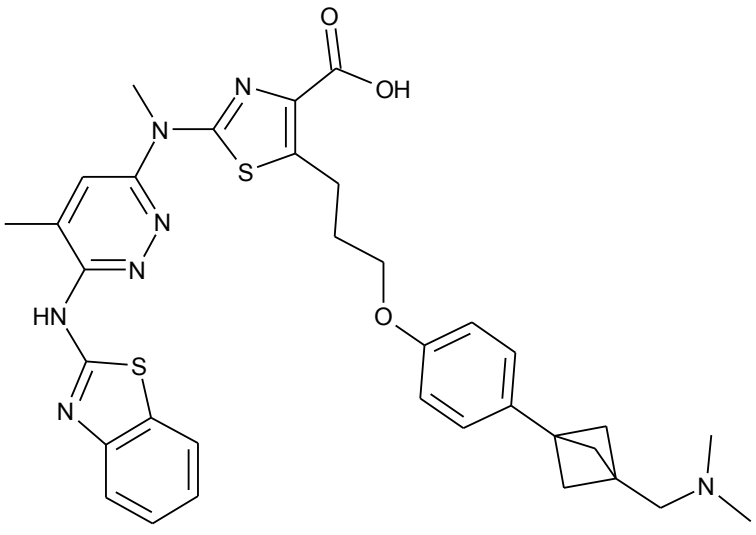
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.83 (dm, 1H), 7.66 (q, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.77 (s, 3h), 3.72 (m, 2h), 3.38 (s, 2h), 3.26 (m, 2h), 2.45 (d, 3h), 2.19 (s, 6h), 2.10 (m, 2h), 1.30 (t, 3h), 0.92 (m, 2h), -0.11 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{39}H_{50}N_7O_4S_2Si$: 772.3129, знайдено: 772.3119.

Стадія В: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії А, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{31}H_{32}N_7O_3S_2$: 614.2002, знайдено: 614.1998.

Приклад 234: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[1-[(диметиламіно)метил]-3-біцикло[1.1.1]пентаніл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія А: етил 5-[3-[4-[1-[(диметиламіно)метил]-3-біцикло[1.1.1]пентаніл]фенокси]пропіл]-2-

[метил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з 47 мг продукту Синтезу 6і (0,22 ммоль, 1 екв.) і 157 мг продукту Синтезу 5g (0,22 ммоль, 1 екв.) з подальшим очищенням за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи EtOAc і MeOH (що містить 1,2 % $NH_3$) як елюенти, отримували 130 мг (74 %) цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

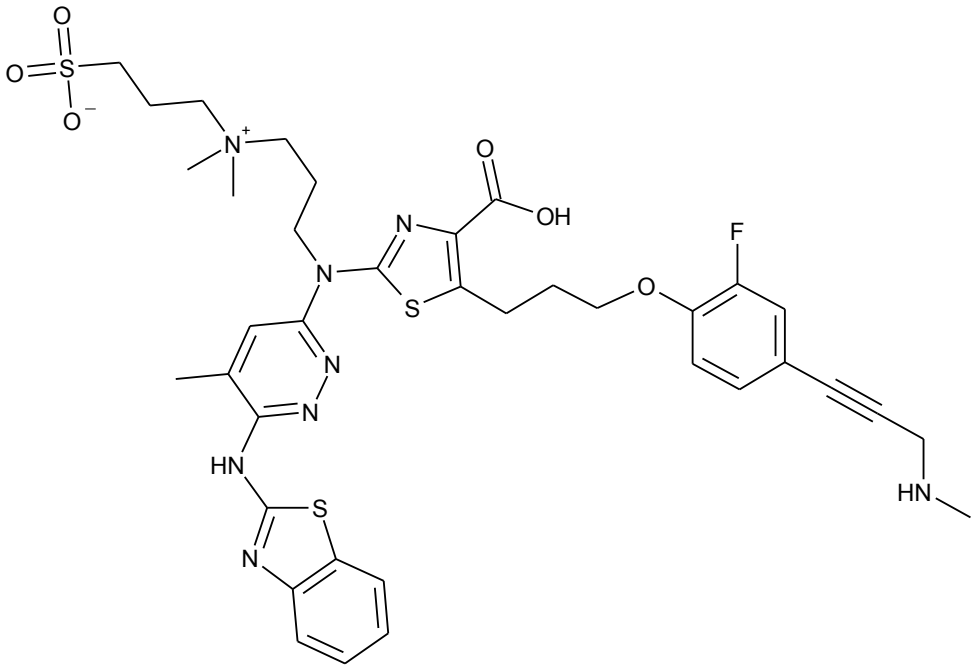
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 10.62 (brs, 1H), 7.83 (dm, 1H), 7.65 (q, 1H), 7.46 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.01 (t, 2h), 3.76 (s, 3h), 3.72 (m, 2h), 3.24 (s, 2h), 3.24 (t, 2h), 2.74 (s, 6h), 2.44 (d, 3h), 2.08 (m, 2h), 2.07 (s, 6h), 1.29 (t, 3h), 0.91 (m, 2h), -0.12 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{42}H_{56}N_7O_4S_2Si$: 814.3599, знайдено: 814.3592.

Стадія B: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[1-[(диметиламіно)метил]-3-біцикло[1.1.1]пентаніл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії A, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{38}N_7O_3S_2$: 656.2472, знайдено: 656.2467.

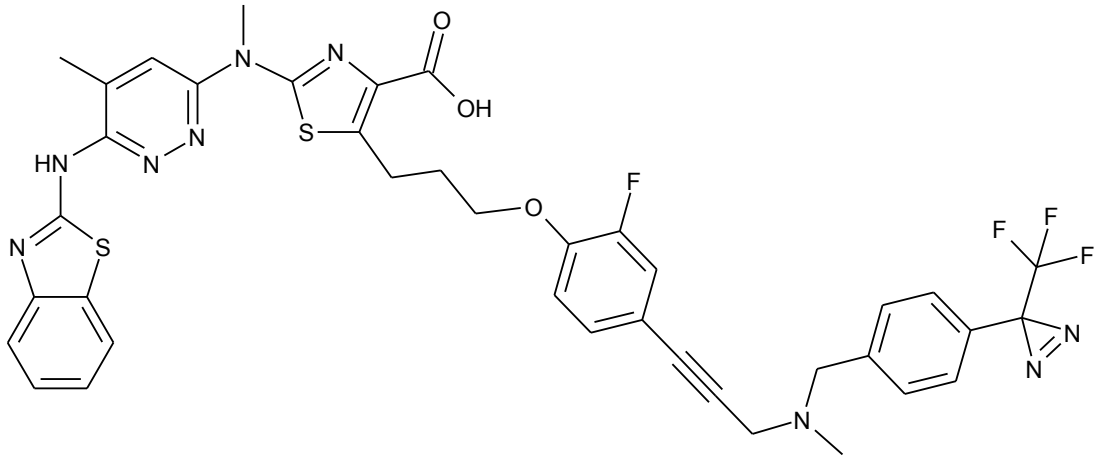
Приклад 235: 3-[3-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-карбокси-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-2-іл]аміно]пропілдиметиламоніо]пропан-1-сульфонат



Використовуючи Загальну методику алкілування, зняття захисту та гідролізу, починаючи зі сполуки Прикладу 200, Стадія C, і оксатіолан 2,2-діоксиду. Після алкілування виділяли сульфоновану проміжну сполуку (MCBP-Epi (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{49}H_{68}FN_8O_9S_3Si$: 1055.4025, знайдено: 1055.4028), яку потім піддавали реакції з HF×піридином (MCBP-EPI (m/z): $[M+h]^+$, розраховано для $C_{38}H_{45}FN_8O_6S_3$: 825.2686, знайдено: 825.2675) і на закінчення гідролізували за допомогою $Liohh_2O$. Очищення призводило до ТФО-солі цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{37}H_{44}FN_8O_6S_3$: 811.2530, знайдено: 811.2525.

Приклад 236: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-(2-фтор-4-{3-[метил({4-[3-(трифторметил)-3H-діазирин-3-іл]феніл}метил)аміно]проп-1-ін-1-іл}фенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: етил 5-[3-(2-фтор-4-{3-[метил({4-[3-(трифторметил)-3H-діазирин-3-іл]феніл}метил)аміно]проп-1-ін-1-іл}фенокси)пропіл]-2-[метил(5-метил-6-{[(2Z)-3-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-2,3-дигідро-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно}піридазин-3-іл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту Синтезу 5j (20 мг, 25,8 мкмоль, 1 екв.) у сухому диметилформаміді (1 мл) додавали карбонат калію (3,9 мг, 28,4 мкмоль, 1,1 екв.) з наступним додаванням 3-[4-(брометил)феніл]-3-(трифторметил)діазирину (7,9 мг, 28,4 мкмоль, 1,1 екв.), і суміш перемішували протягом 16 год. за температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли 5 % водним розчином гідроксиду амонію (10 мл), екстрагували етилацетатом (2 × 10 мл) і об'єднані органічні екстракти послідовно промивали 5 % водним розчином гідрофториду амонію (10 мл) і соляним розчином (10 мл), сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою автоматичної колонкової флешхроматографії (CombiFlash Rf, 4 г силікагелевий картридж RediSep™) з елююванням з градієнтом 0 - 50 % етилацетату в ізогептані призводило до отримання цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (27,4 мг), яку безпосередньо використовували на наступній стадії без подальшого визначення характеристик.

Стадія B: етил 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-(2-фтор-4-{3-[метил({4-[3-(трифторметил)-3H-діазирин-3-іл]феніл}метил)аміно]проп-1-ін-1-іл}фенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

До розчину продукту зі Стадії A (27,4 мг, 28 мкмоль, 1 екв.) в ацетонітрилі (1 мл) додавали поліфтороводень-піридиній (101 мкл, 0,78 ммоль, 28 екв.), і суміш нагрівали за 60 °C протягом 20 год. Реакційну суміш розбавляли 5 % водним розчином гідроксиду амонію (10 мл), екстрагували етилацетатом (2 × 10 мл) і об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат магнію) та концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, колонка C18 5.5 г RediSep aq Gold) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (6,7 мг, 0,01 ммоль, 28 %).

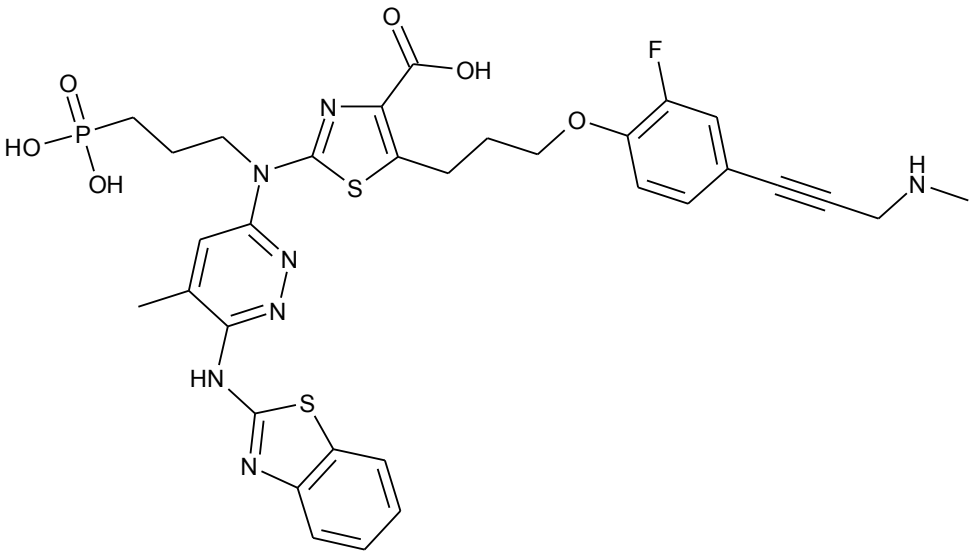
РХ/МС ($C_{41}H_{37}F_4N_9O_3S_2$) 844 $[M+H]^+$; RT 1.64 (РХМС-V-B1)

Стадія C: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-(2-фтор-4-{3-[метил({4-[3-(трифторметил)-3H-діазирин-3-іл]феніл}метил)аміно]проп-1-ін-1-іл}фенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину продукту зі Стадії B (6,7 мг, 0,01 ммоль, 1 екв.) в 1: 1 суміші тетрагідрофуран / метанол (0,5 мл) додавали 2M водний розчин гідроксиду натрію (79,4 мкл, 0,16 ммоль, 20 екв.), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 4 год., і потім концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водою (0.2 мл) і доводили до pH 5 за допомогою 2M водного розчину хлороводневої кислоти. Очищення за допомогою обернено-фазової автоматичної флешхроматографії (CombiFlash Rf, колонка C18 5.5 г RediSep aq Gold) з елююванням з градієнтом 5 - 95 % ацетонітрилу у воді призводило до отримання цільового продукту у вигляді помаранчевої/коричневої твердої речовини (3,5 мг, 4,29 ммоль, 54 %).

РХ/МС ($C_{39}H_{33}F_4N_9O_3S_2$) 816 $[M+H]^+$; RT 1.53 (РХМС-V-B1)

Приклад 237: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-фосфонопропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл(3-діетоксифосфорилпропіл)аміно]-5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з 500 мг продукту Синтезу 1b (0,87 ммоль, 1 екв.) і 336 мг 1-бром-3-діетоксифосфорилпропану (1,30 ммоль, 1,5 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 517 мг (79 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.30 (dd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (brs, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.03-3.90 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 2.86 (brs, 3h), 2.08 (m, 2H), 1.83 (m, 2h), 1.73 (m, 2h), 1.51/1.41 (s, 18h), 1.2 (t, 6H); МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{35}H_{52}FN_3O_{10}PS$: 756.3090, знайдено: 756.3095.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-(3-діетоксифосфорилпропіламіно)тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з 512 мг продукту зі Стадії A (0,68 ммоль, 1 екв.) отримували 210 мг (47 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.64 (brt, 1H), 7.31 (brd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.23 (brs, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.97 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.86 (BRS, 3h), 2.00 (m, 2H), 1.84-1.63 (m, 4h), 1.41 (s, 3H), 1.21 (t, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 119.3, 115.4, 68.0, 61.4, 51.8, 44.7, 38.6, 33.8, 30.6, 28.5, 23.3, 16.7; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{30}H_{44}FN_3O_8PS$: 656.2565, знайдено: 656.2555.

Стадія C: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[3-діетоксифосфорилпропіл[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з 450 мг продукту зі Стадії B (0,69 ммоль, 1 екв.) і 363 мг продукту Синтезу 4a (0,89 ммоль, 1,3 екв.) як підходящого галогеніду, отримували 540 мг (77 %) цільового продукту.

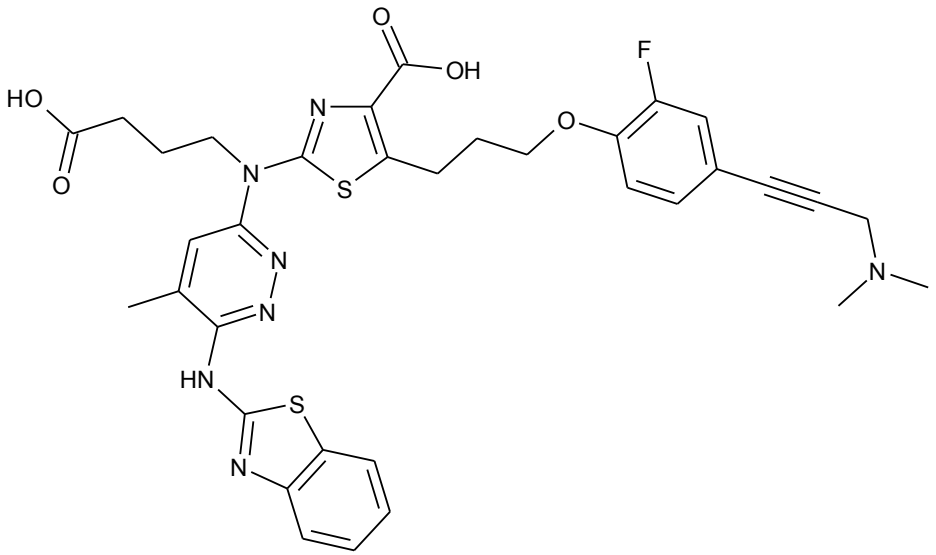
МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{48}H_{66}FN_7O_9PS_2Si$: 1026.3849, знайдено: 1026.3849.

Стадія D: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-фосфонопропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу похідних фосфонової кислоти з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{32}H_{34}FN_7O_6PS_2$: 726.1728, знайдено: 726.1707.

Приклад 238: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-карбоксипропіл)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-(4-етокси-4-оксобутил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з продукту Синтезу 1c і етил 4-бромбутаноату, отримували 0,48 г (77 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.28 (dd, 1H), 7.20 (dm, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.00 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.22 (s, 6h), 2.08 (m, 2h), 1.91 (m, 2h), 1.50 (s, 9H), 1.13 (t, 3h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 128.9, 119.2, 115.4, 68.1, 60.3, 52.1, 48.2, 46.0, 44.3, 31.2, 30.5, 28.0, 23.2, 23.2, 14.5; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{30}H_{41}FN_3O_7S$: 606.2649, знайдено: 606.2640.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[(4-етокси-4-оксобутил)аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A, отримували 0,32 г (83 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.61 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.20 (dm, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 4.04 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.118 (q, 2H), 2.35 (t, 2h), 2.23 (s, 6H), 2.00 (m, 2h), 1.76 (m, 2h), 1.17 (t, 3h); $^{13}$C ЯМР (100 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 173.1, 164.6, 163, 128.9, 119.2, 115.4, 68.0, 60.3, 51.7, 48.2, 44.3, 43.7, 31.3, 30.6, 24.5, 23.3, 14.6; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{25}H_{33}FN_3O_5S$: 506.2125, знайдено: 506.2114.

Стадія C: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[(4-етокси-4-оксобутил)-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і сполуки Синтезу 4a, отримували 0,26 г (48 %) цільового продукту.

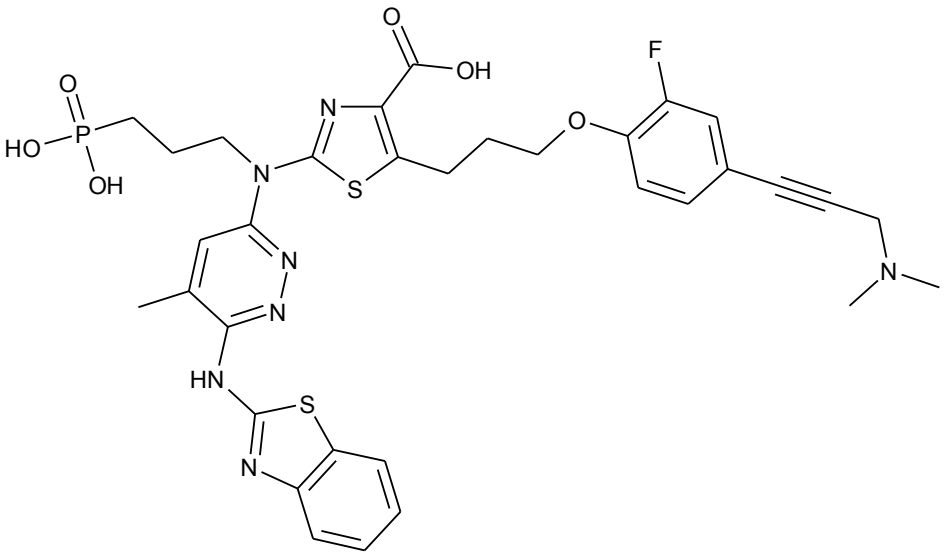
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1h), 7.73 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.44 (td, 1h), 7.30 (dd, 1h), 7.25 (td, 1h), 7.21 (dd, 1h), 7.15 (t, 1h), 5.86 (s, 2h), 4.38 (br., 2H), 4.14 (t, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.14 (t, 3H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{43}H_{55}FN_7O_6S_2Si$: 876.3409, знайдено: 876.3403; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{42}H_{53}FN_7O_6S_2Si$ (подвійний складний Me-ефір): 862.3252, знайдено: 862.3237.

Стадія D: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-карбоксипропіл)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{35}FN_7O_5S_2$: 704.2125, знайдено: 704.2116.

Приклад 239: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-ил)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-фосфонопропіл)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл(3-діетоксифосфорилпропіл)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з продукту Синтезу 1c і 1-бром-3-діетоксифосфорилпропану як підходящого галогеніду, отримували 0,52 г (77 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.29 (dd, 1H), 7.20 (dm, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.97 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.43 (s, 2h), 3.22 (t, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.08 (m, 2h), 1.83 (m, 2h), 1.73 (m, 2h), 1.51 (s, 9H), 1.21 (t, 6h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 156.5/153.0, 128.9, 119.2, 115.4, 68.1, 61.4, 52.1, 48.1, 46.9, 44.2, 30.5, 28.1, 23.2, 22.5, 21.3, 16.7; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{31}H_{46}FN_3O_8PS$: 670.2727, знайдено: 670.2716.

Стадія B: метил 2-(3-діетоксифосфорилпропіламіно)-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A, отримували 0,37 г (86 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.64 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.99/3.95 (m+m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.12 (t, 2h), 2.23 (s, 6H), 2.00 (m, 2h), 1.84-1.64 (m, 4h), 1.21 (t, 6h); МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{26}H_{38}FN_3O_6PS$: 570.2203, знайдено: 570.2183.

Стадія C: метил 2-[3-діетоксифосфорилпропіл-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4a як підходящого галогеніду, отримували 0,51 г (87 %) цільового продукту.

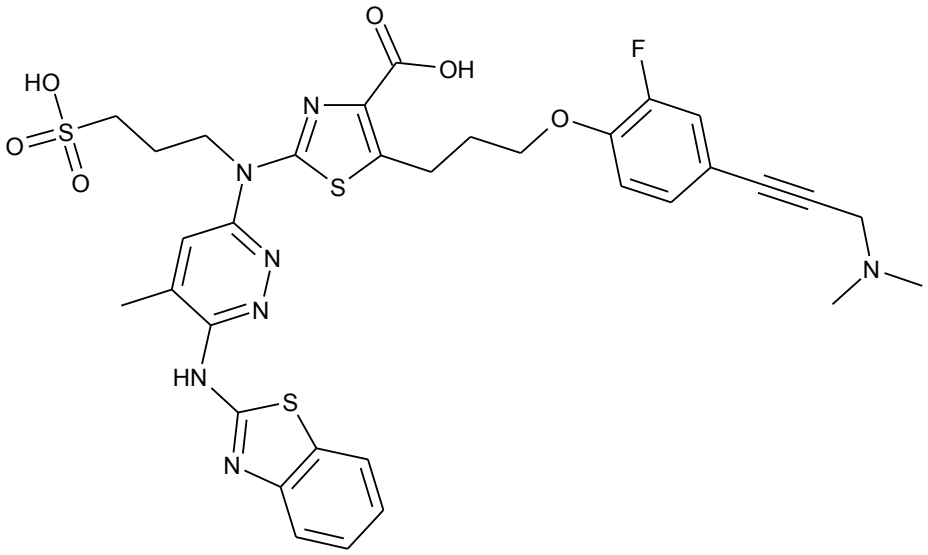
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1h), 7.76 (s, 1h), 7.47 (dd, 1h), 7.44 (td, 1h), 7.30 (dd, 1h), 7.25 (td, 1h), 7.21 (dd, 1h), 7.15 (t, 1h), 5.86 (s, 2h), 4.40 (brt., 2H), 4.14 (t, 2H), 3.99 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.38 (br., 2H), 3.27 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.20 (t, 6H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 163.1, 128.9, 127.2, 123.5, 123.2, 119.2, 117.4, 115.5, 112.0, 72.9, 68.5, 66.7, 61.5, 52.0, 48.1, 48.1, 44.2, 30.9, 23.1, 22.1, 20.5, 17.8, 17.8, 16.7, -1.0; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{44}H_{60}FN_7O_7PS_2Si$: 940.3487, знайдено: 940.3471.

Стадія D: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-фосфонопропіл)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу похідних фосфонової кислоти з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

МСВР-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{36}FN_7O_6PS_2$: 740.1890, знайдено: 740.1871.

Приклад 240: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-сульфопропіл)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: 3-[трет-бутоксикарбоніл-[5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-4-метоксикарбонілтіазол-2-іл]аміно]пропан-1-сульфонова кислота

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з продукту Синтезу 1c і 3-бромпропан-1-сульфонату натрію як підходящого галогеніду, отримували 0,50 г (77 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.33 (dd, 1H), 7.23 (dm, 1H), 7.15 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.36 (m, 2h), 2.09 (m, 2h), 1.92 (m, 2h), 1.51 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 119.3, 115.4, 68.1, 52.0, 49.6, 47.9, 46.1, 43.8, 30.4, 28.1, 24.7, 23.1; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{27}H_{37}FN_3O_8S_2$: 614.2006, знайдено: 614.1993.

Стадія B: 3-[[5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-4-метоксикарбонілтіазол-2-іл]аміно]пропан-1-сульфонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A, отримували 0,26 г (63 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.61 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.21 (q, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.39 (s, 6h), 2.00 (qn, 2h), 1.80 (qn, 2h); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 164.7, 163.0, 151.5, 147.6, 136.9, 136.2, 129.1, 119.3, 115.5, 114.8, 85.2, 83.4, 68.1, 51.7, 49.6, 47.9, 44.1, 43.8, 30.6, 25.5, 23.3; MCBP-Epi (m / z): $[M+Na]^+$, розраховано для $C_{22}H_{28}FN_3NaO_6S_2$: 536.1301, знайдено: 536.1293.

Стадія C: 3-[[5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-4-метоксикарбонілтіазол-2-іл]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]пропан-1-сульфонова кислота

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4a як підходящого галогеніду, отримували 0,27 г (66 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.48 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.90 (br., 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.57 (br., 6H), 2.53 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 163.2, 156.1, 134.9, 129.4, 127.2, 123.4, 123.2, 119.4, 117.8, 115.5, 111.9, 72.9, 68.5, 66.7, 52.0, 48.7, 47.3, 46.2, 42.9, 30.9, 23.6, 23.1, 17.9, 17.8, -0.9; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{40}H_{51}FN_7O_7S_3Si$: 884.2765, знайдено: 884.2757.

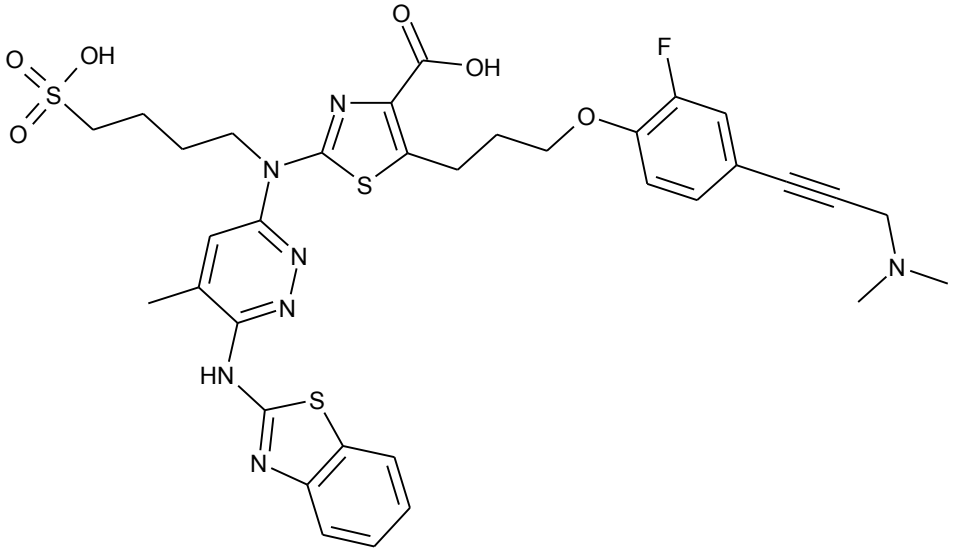
Стадія D: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-сульфопропіл)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу з подальшим повторним очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0,1 % ТФО в суміші вода: MeCN), починаючи з продукту зі Стадії C, отримували ТФО-сіль цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{33}H_{35}FN_7O_6S_3$: 740.1795, знайдено: 740.1786.

Приклад 241: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-ил)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(4-сульфобутил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-

4-карбонова кислота



Стадія A: 4-[трет-бутоксикарбоніл-[5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-4-метоксикарбонілтіазол-2-іл]аміно]бутан-1-сульфонова кислота

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з оксатіан 2,2-діоксиду та продукту Синтезу 1c, отримували 0,29 г цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.34 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.42 (t, 2H), 2.09 (qn, 2h), 1.65 (qn, 2h), 1.56 (qn, 2h), 1.51 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 119.3, 115.5, 68.2, 52.0, 51.7, 47.7, 46.4, 43.5, 30.4, 28.2, 27.4, 23.2, 22.9; MCBP-Epi (m / z): $[M+Na]^+$, розраховано для $C_{28}H_{38}FN_3NaO_8S_2$: 650.1982, знайдено: 650.1974.

Стадія B: 4-[[5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-4-метоксикарбонілтіазол-2-іл]аміно]бутан-1-сульфонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A, отримували 0,12 г цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{23}H_{31}FN_3O_6S_2$: 528.1638, знайдено: 528.1632.

Стадія C: 4-[[5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-4-метоксикарбонілтіазол-2-іл]-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]бутан-1-сульфонова кислота

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4a, отримували 0,16 г цільового продукту.

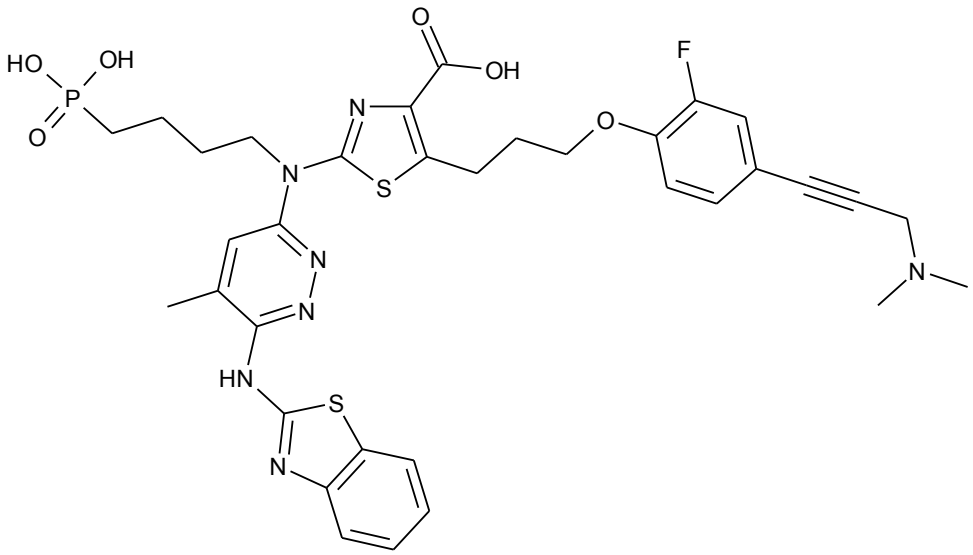
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.83 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.31 (dm, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.18 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.34 (t, 2H), 4.28 (s, 2h), 4.17 (t, 2h), 3.76 (s, 3h), 3.73 (t, 2h), 3.28 (t, 2h), 2.86 (s, 6H), 2.51 (m, 2h), 2.46 (s, 3h), 2.15 (m, 2h), 1.73 (m, 2h), 1.67 (m, 2h), 0.92 (t, 2H), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.6, 127.2, 123.4, 123.2, 119.6, 117.8, 115.4, 111.9, 72.9, 68.4, 66.8, 51.9, 51.3, 47.0, 47.0, 42.2, 30.7, 26.2, 23.1, 22.9, 17.8, 17.8, -0.9; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{41}H_{53}FN_7O_7S_3Si$: 898.2922, знайдено: 898.2907.

Стадія D:2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-ил)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(4-сульфобутил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії C, отримували 64 мл цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{37}FN_7O_6S_3$: 754.1951, знайдено: 754.1930.

Приклад 242: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(4-фосфонобутил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл(4-діетоксифосфорилбутил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з 1-бром-4-діетоксифосфорилбутану та продукту Синтезу 1c, отримували 1,28 г цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.29 (dd, 1 H), 7.20 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.93 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.08 (m, 2h), 1.78 (m, 2h), 1.71 (m, 2h), 1.51 (s, 9H), 1.45 (m, 2h), 1.18 (t, 6H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 128.9, 119.2, 115.4, 68.1, 61.2, 52.0, 48.1, 45.9, 44.2, 30.5, 28.8, 28.0, 24.5, 23.2, 19.9, 16.7; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{32}H_{48}FN_3O_8PS$: 684.2884, знайдено: 684.2859.

Стадія B: метил 2-(4-діетоксифосфорилбутиламіно)-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A, отримували 0,92 г цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.61 (t, 1h), 7.32 (dd, 1h), 7.22 (dm, 1h), 7.13 (t, 1h), 4.07 (t, 2h), 3.95 (m, 4h), 3.69 (s, 3h), 3.52 (brs., 2H), 3.17 (q, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.00 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.21 (t, 6H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 163.0, 129.0, 119.2, 115.4, 68.0, 61.2, 51.7, 48.0, 44.0, 43.8, 30.6, 29.8, 24.6, 23.3, 20.1, 16.8; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{27}H_{40}FN_3O_6PS$: 584.2359, знайдено: 584.2340.

Стадія C: метил 2-[4-діетоксифосфорилбутил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4a, отримували 0.69 г цільового продукту.

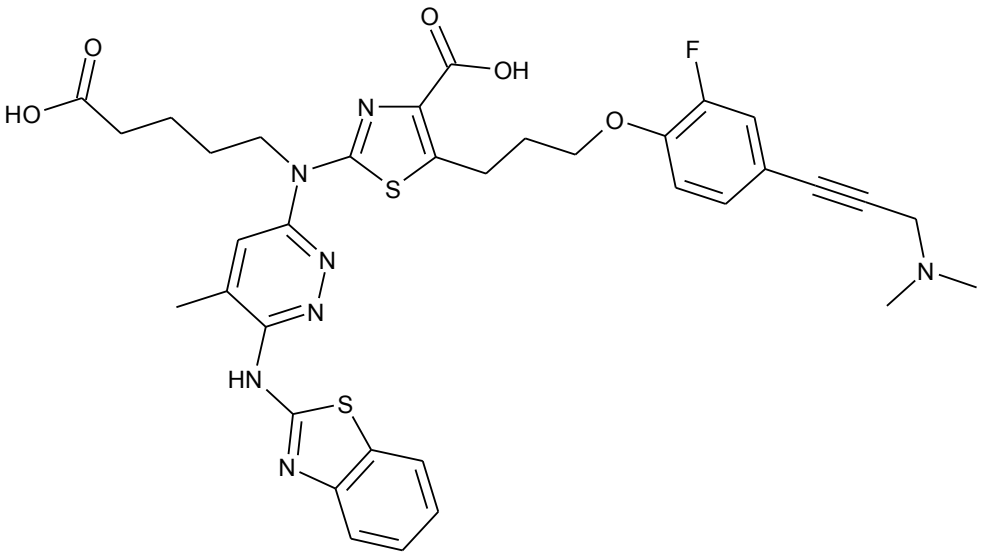
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (dm, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.41 (t, 2H), 4.15 (t, 2h), 3.94/3.91 (m+m, 4h), 3.78 (s, 3h), 3.72 (m, 2h), 3.38 (s, 2h), 3.27 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.20 (s, 6h), 2.12 (m, 2H), 1.86 (m, 2h), 1.78 (m, 2h), 1.54 (m, 2H), 1.18 (t, 6H), 0.91 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{45}H_{62}FN_7O_7PS_2Si$: 954.3643, знайдено: 954.3627.

Стадія D: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-ил)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(4-фосфонобутил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу похідних фосфонової кислоти, починаючи з продукту зі Стадії C, отримували 288 мг цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{38}FN_7O_6PS_2$: 754.2047, знайдено: 754.2036.

Приклад 243: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-ил)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(4-карбоксибутил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-(5-метокси-5-оксопентил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику алкілування, починаючи з метил 5-бромпентаноату та продукту Синтезу 1c, отримували 0,99 г цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.28 (dd, 1H), 7.20 (dm, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.22 (s, 6h), 2.08 (m, 2h), 1.63 (m, 2h), 1.51 (m, 2h), 1.51 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 128.9, 119.2, 115.4, 68.1, 52.1, 51.7, 48.2, 46.0, 44.3, 33.2, 30.5, 28.1, 27.3, 23.1, 22.0; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{30}H_{41}FN_3O_7S$: 606.2649, знайдено: 606.2644.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[(5-метокси-5-оксопентил)аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A, отримували 0.72 г цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.59 (t, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.20 (dm, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.16 (q, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.33 (t, 2h), 2.22 (s, 6h), 2.00 (m, 2h), 1.56 (m, 2h), 1.51 (m, 2H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 173.7, 164.6, 163.0, 128.9, 119.2, 115.4, 85.1, 84.1, 68.0, 51.7, 51.7, 48.2, 44.3, 44.0, 33.4, 30.6, 28.5, 23.3, 22.4; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{25}H_{33}FN_3O_5S$: 506.2125, знайдено: 506.2123.

Стадія C: метил 5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[(5-метокси-5-оксопентил)-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику II проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B і продукту Синтезу 4a, отримували 0.79 г цільового продукту.

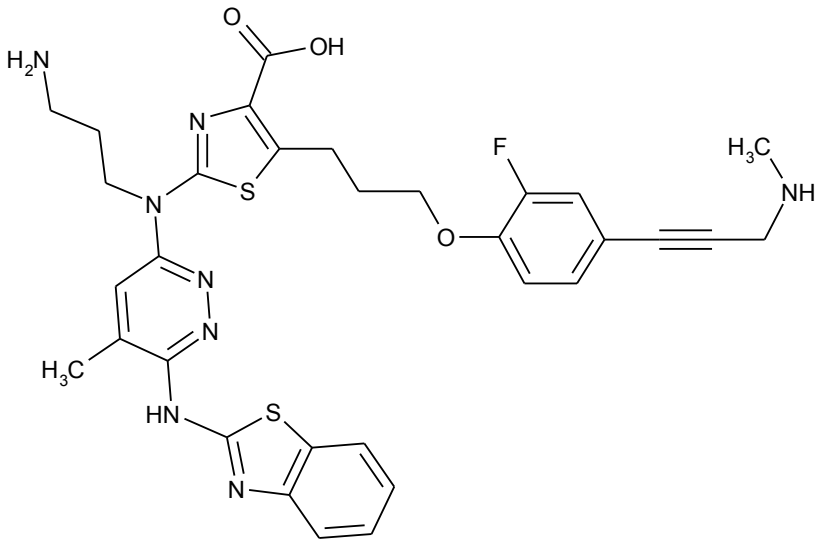
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.83 (dm, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (dm, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.20 (dm, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.14 (t, 2h), 3.77 (s, 3h), 3.71 (m, 2h), 3.56 (s, 3h), 3.39 (s, 2h), 3.26 (t, 2h), 2.45 (s, 3h), 2.43 (t, 2h), 2.20 (s, 6h), 2.12 (m, 2h), 1.71 (m, 2h), 1.60 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), -0.11 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{43}H_{55}FN_7O_6S_2Si$: 876.3409, знайдено: 876.3378.

Стадія D: 2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-ил)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(4-карбоксибутил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

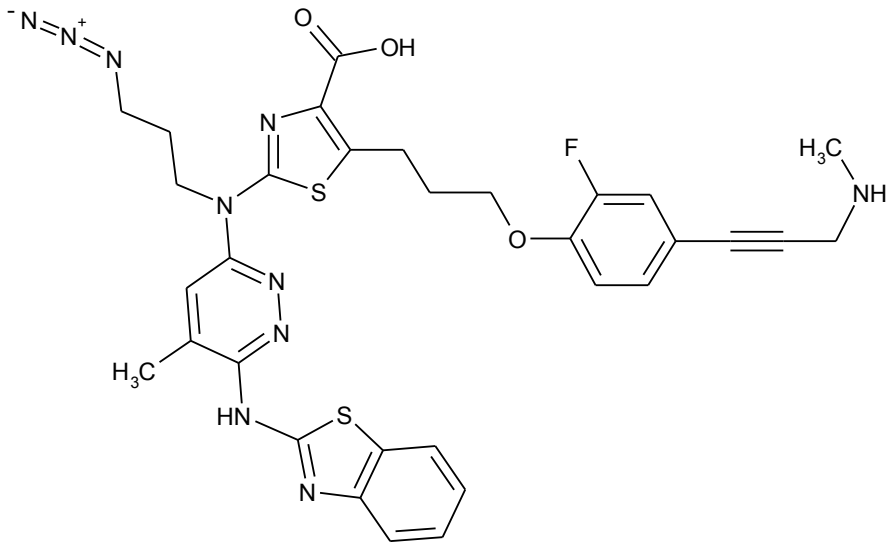
Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії C, отримували 296 мл цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{35}H_{37}FN_7O_5S_2$: 718.2282, знайдено: 718.2263.

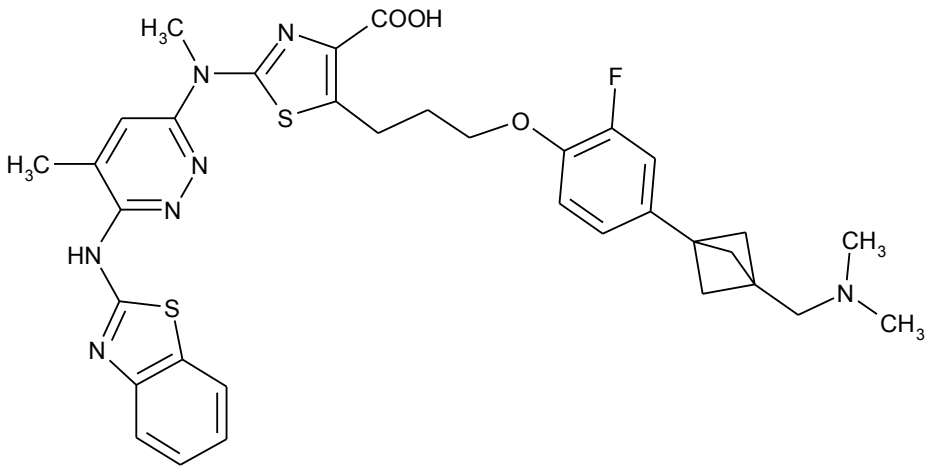
Приклад 244: 2-[(3-амінопропіл){6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}аміно]-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]фенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



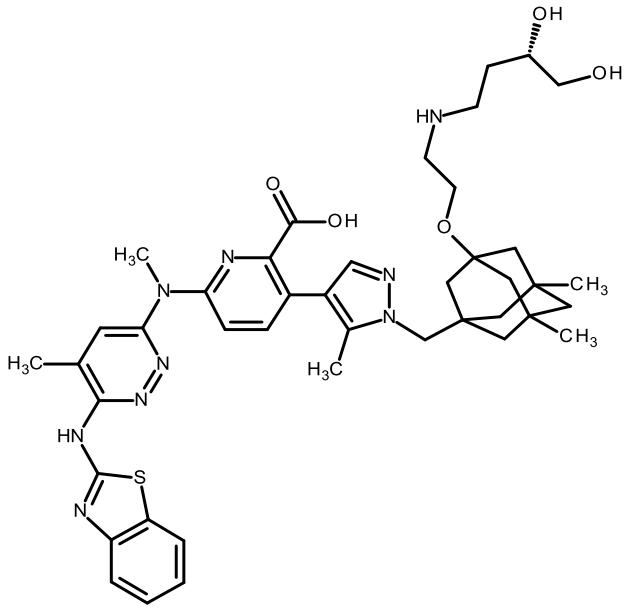
Приклад 245: 2-[(3-азидопропіл){6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}аміно]-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]фенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Приклад 246:2-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно]-5-[3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]біцикло[1.1.1]пентан-1-іл}-2-фторфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



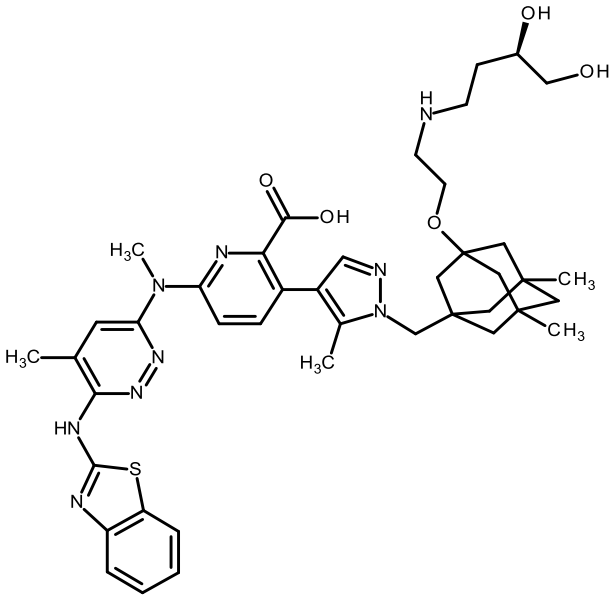
Приклад 247: 6-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно]-3-(1-{[3-(2-{[(3S)-3,4-дигідроксибутил]аміно}етокси)-5,7-диметиладамантан-1-іл]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-карбонова кислота



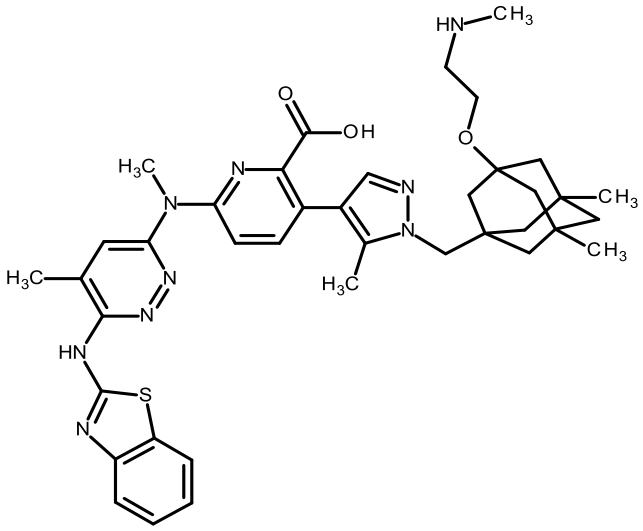
Використовуючи Загальну методику проведення реакції заміщення аміну та гідролізу, починаючи з продукту Синтезу 14 і 2-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етанаміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{42}H_{54}N_9O_5S$: 796.3969, знайдено: 796.3965.

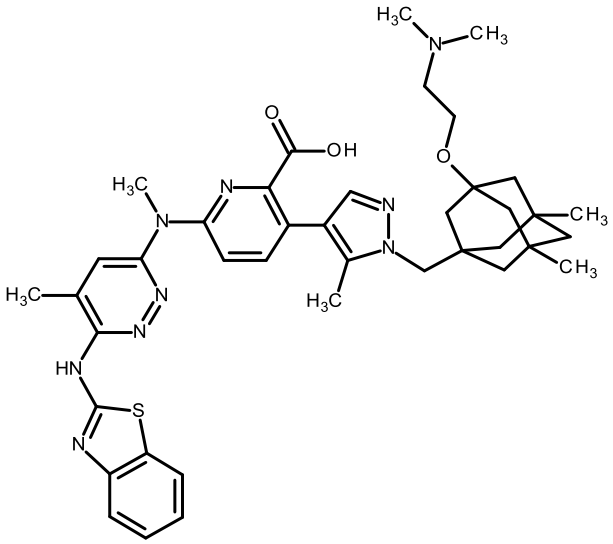
Приклад 248: 6-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно]-3-(1-{[3-(2-{[(3R)-3,4-дигідроксибутил]аміно}етокси)-5,7-диметиладамантан-1-іл]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-карбонова кислота



Приклад 249:6-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно]-3-[1-({3,5-диметил-7-[2-(метиламіно)етокси]адамантан-1-іл}метил)-5-метил-1H-піразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота



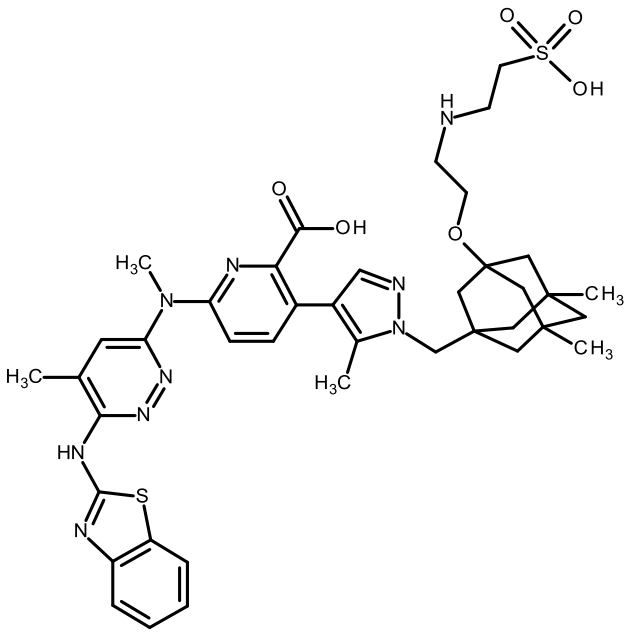
Приклад 250: 6-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно]-3-[1-({3-[2-(диметиламіно)етокси]-5,7-диметиладамантан-1-іл}метил)-5-метил-1H-піразол-4-ил]піридин-2-карбонова кислота



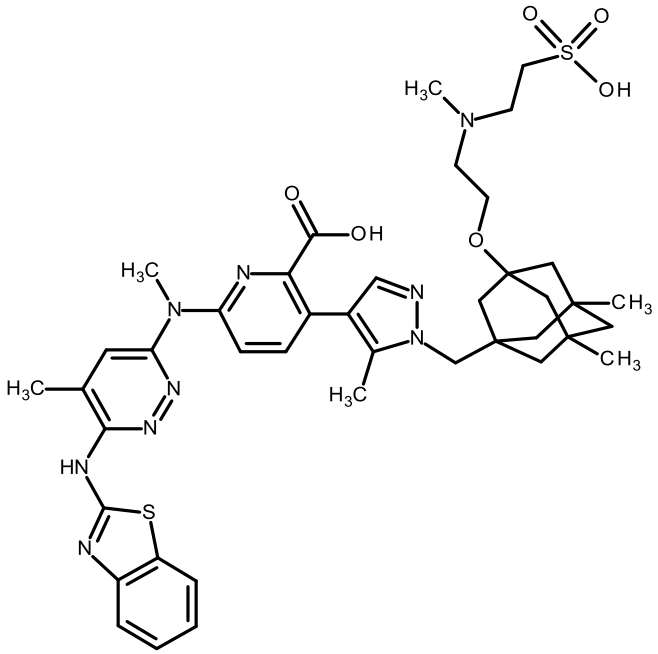
Використовуючи Загальну методику проведення реакції заміщення аміну та гідролізу, починаючи з продукту Синтезу 14 і диметиламіну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{40}H_{50}N_9O_3S$: 736.3757, знайдено: 736.3751.

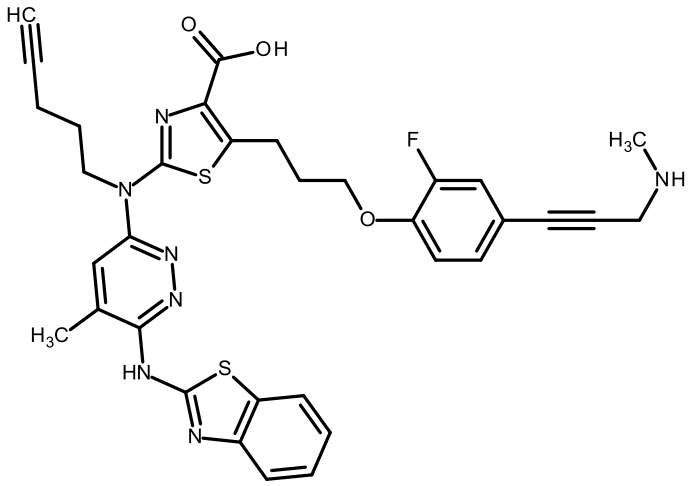
Приклад 251:6-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно]-3-{1-[(3,5-диметил-7-{2-[(2-сульфоетил)аміно]етокси}адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1H-піразол-4-іл}піридин-2-карбонова кислота



Приклад 252:6-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно]-3-{1-[(3,5-диметил-7-{2-[метил(2-сульфоетил)аміно]етокси}адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1H-піразол-4-іл}піридин-2-карбонова кислота



Приклад 253:2-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(пент-4-ин-1-іл)аміно]-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]фенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл(5-триметилсилілпент-4-иніл)аміно]-5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з продукту Синтезу 1a (10 ммоль) як підходящого карбамату і 5-триметилсилілпент-4-ин-1-олу (2 екв.) як підходящого спирту, отримували 6,0 г (89 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.91 (dm, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (dm, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.25 (dm, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 4.38 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.87 (s, 2h), 3.27 (t, 2h), 2.88 (t, 1h), 2.51 (s, 3h), 2.46 (s, 3h), 2.31 (m, 2h), 2.14 (m, 2h), 1.91 (m, 2h); MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{33}FN_7O_3S_2$: 670.2070, знайдено: 670.2052.

Стадія B: метил 5-[3-(2-фтор-4-йодфенокси)пропіл]-2-(5-триметилсилілпент-4-иніламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A (6,0 г, 8,9 ммоль, 1 екв.) як підходящого Boc-захищеного аміну, отримували 4,46 г (87 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.61 (t, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.45 (dm, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.28 (t, 2H), 1.99 (m, 2h), 1.68 (m, 2h), 0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 134.0, 124.9, 117.6, 107.8, 85.1, 68.1, 51.7, 43.5, 30.6, 28.0,

23.3, 17.1, 0.6; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{22}H_{29}FIN_2O_3SSi$: 575.0697, знайдено: 575.0695.

Стадія C: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-(5-триметилсилілпент-4-иніламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Соногашіри, починаючи з продукту зі Стадії B (4,46 г, 7,76 ммоль, 1 екв.) і трет-бутил N-метил-N-проп-2-інілкарбамату (2,62 г, 15,53 ммоль, 2 екв.) як підходящого ацетилену, отримували 4,44 г (93 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.61 (t, 1H), 7.30 (brd, 1H), 7.21 (dm, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.23 (brs, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.87 (brs, 3H), 2.28 (t, 2h), 2.00 (m, 2h), 1.68 (m, 2h), 1.41 (s, 9H), 0.11 (s, 9H); MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{31}H_{43}FN_3O_5SSi$: 616.2677, знайдено: 616.2659.

Стадія D: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]-(5-триметилсилілпент-4-иніл)аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику I проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії C (4,44 г, 7,2 ммоль) як вихідної речовини та здійснюючи реакцію в 1,4-діоксані за 120 °C, отримували 3,85 г (54 %) цільового продукту.

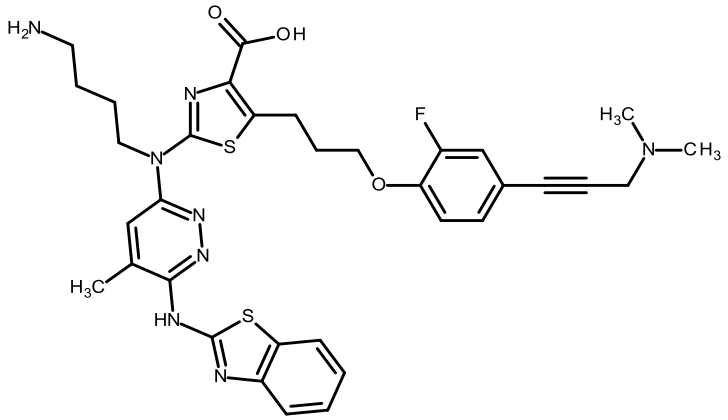
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.83 (d, 1h), 7.64 (s, 1h), 7.45 (dd, 1h), 7.42 (td, 1h), 7.31 (brd., 1H), 7.24 (td, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.20 (br., 2H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.84 (br., 3H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (t, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 0.91 (t, 2H), 0.09 (s, 9H), -0.12 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 163.1, 157.5, 155.2, 150.9, 137.6, 129.1, 127.2, 125.4, 123.4, 123.2, 119.3, 117.4, 115.4, 111.9, 107.5, 85.2, 72.9, 68.4, 66.7, 52.0, 46.5, 38.6, 33.8, 31.0, 28.5, 26.2, 23.2, 17.9, 17.8, 17.1, 0.5, -1.0; MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{49}H_{65}FN_7O_6S_2Si_2$: 986.3960, знайдено: 986.3932.

Стадія E: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-пент-4-иніламіно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

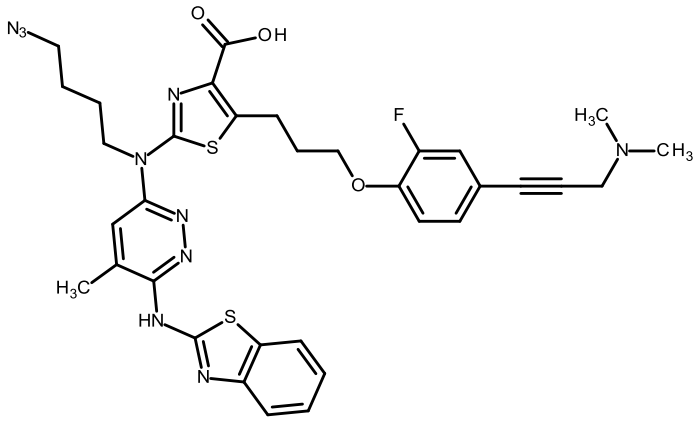
Використовуючи Загальну методику зняття захисту та гідролізу, починаючи з продукту зі Стадії D з подальшим очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 25 мМ $NH_4HCO_3$ у суміші вода: MeCN), отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{33}FN_7O_3S_2$: 670.2070, знайдено: 670.2052.

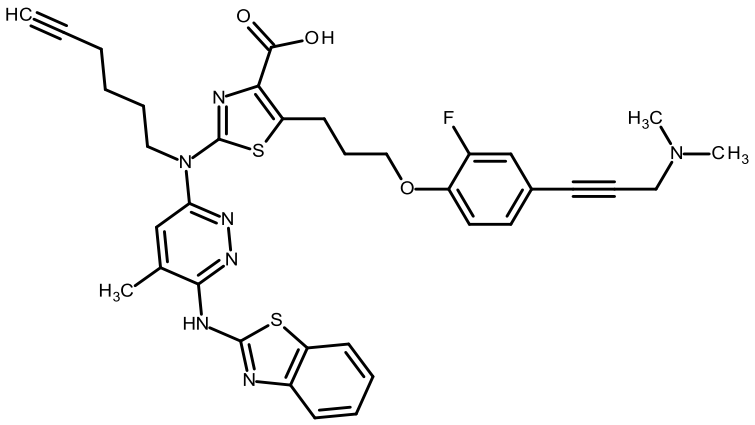
Приклад 254: 2-[(4-амінобутил){6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}аміно]-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



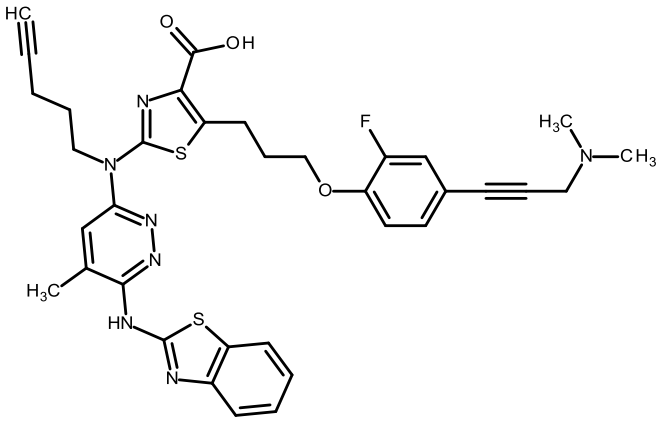
Приклад 255: 2-[(4-азидобутил){6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}аміно]-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



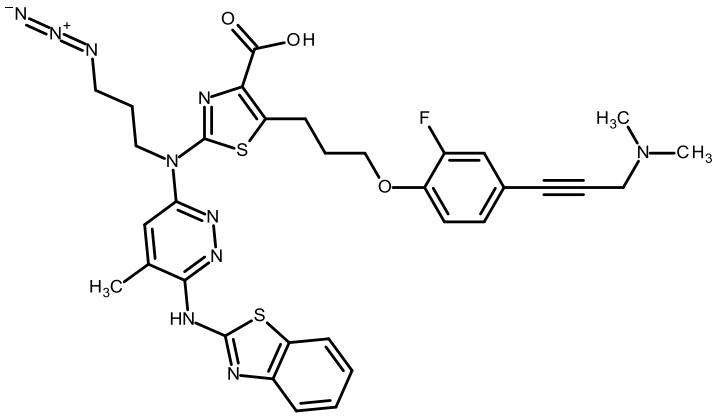
Приклад 256: 2-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(гекс-5-ин-1-іл)аміно]-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



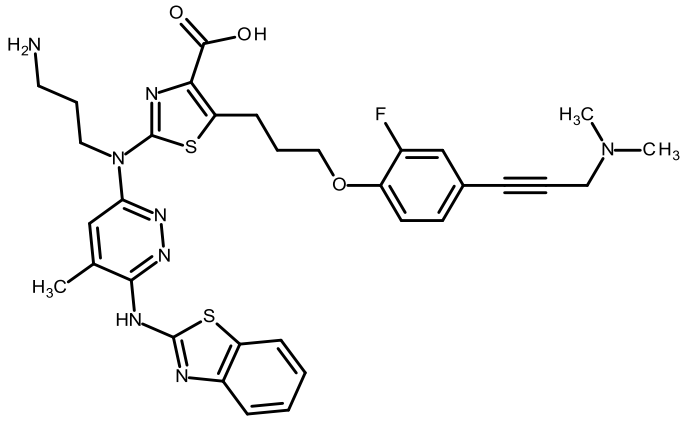
Приклад 257: 2-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(пент-4-ин-1-іл)аміно]-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



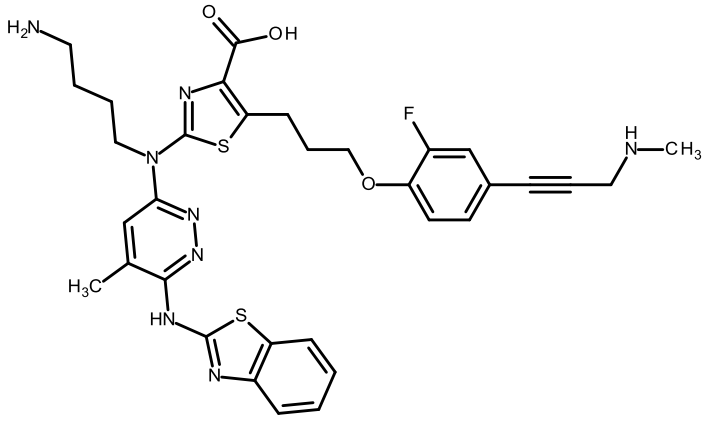
Приклад 258: 2-[(3-азидопропіл){6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}аміно]-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



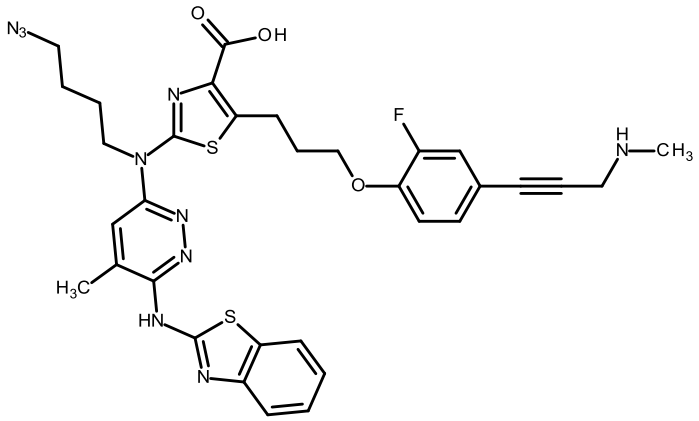
Приклад 259: 2-[(3-амінопропіл){6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}аміно]-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



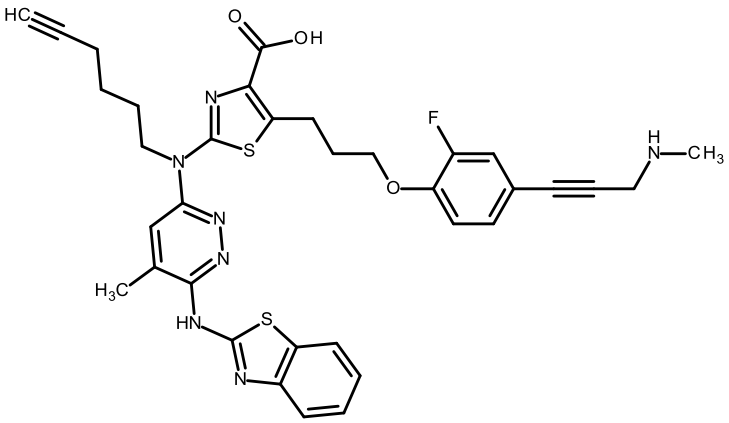
Приклад 260: 2-[(4-амінобутил){6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}аміно]-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]фенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



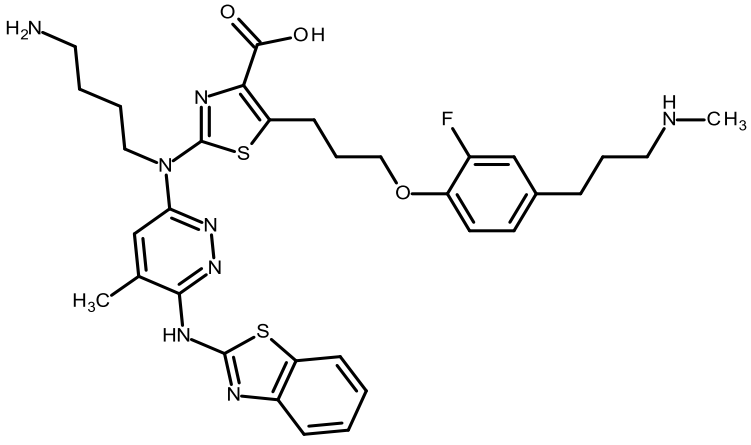
Приклад 261: 2-[(4-азидобутил){6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}аміно]-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]фенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



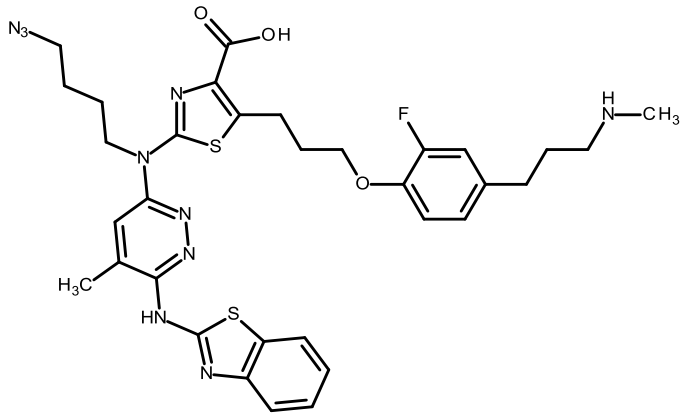
Приклад 262: 2-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(гекс-5-ин-1-іл)аміно]-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]фенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



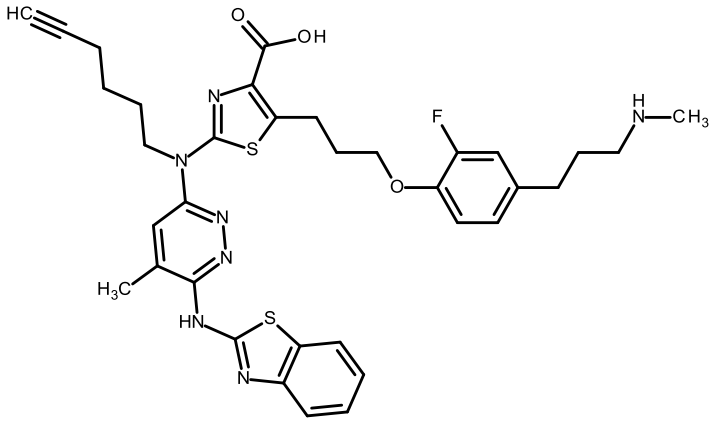
Приклад 263: 2-[(4-амінобутил){6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}аміно]-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)пропіл]фенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



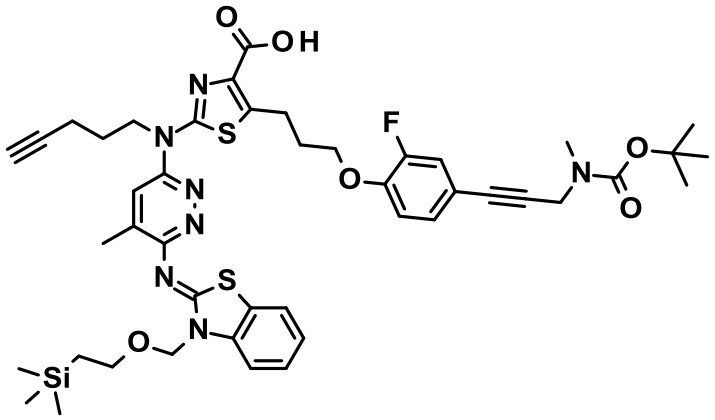
Приклад 264: 2-[(4-азидобутил){6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}аміно]-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)пропіл]фенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Приклад 265: 2-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(гекс-5-ин-1-іл)аміно]-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)пропіл]фенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



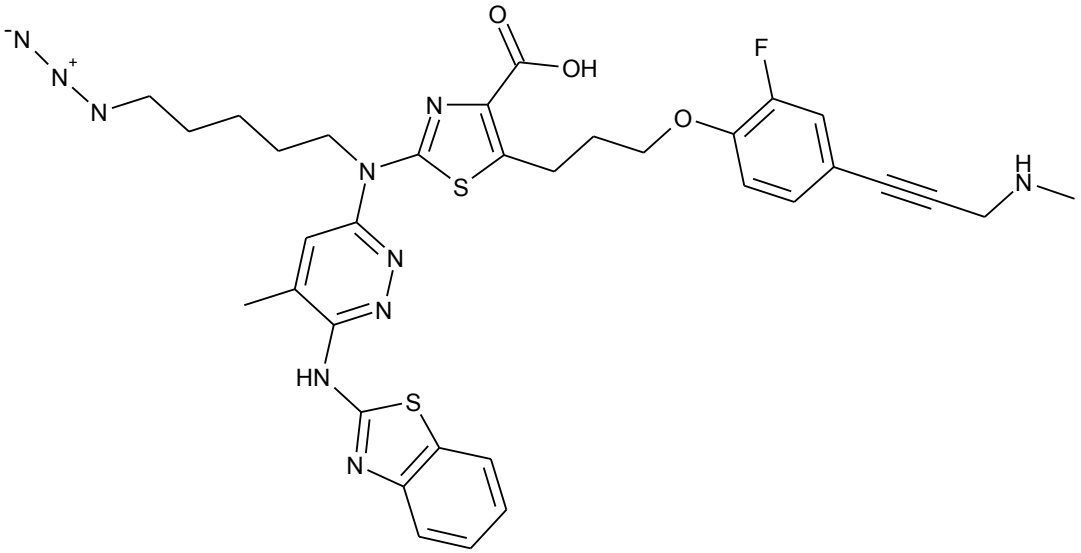
Приклад 266: 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]-пент-4-иніламіно]тіазол-4-карбонова кислота



Суміш 500 мг продукту з Прикладу 253, Стадія D, і 106 мг (2,5 ммоль, 5 екв.) $LiOH*H_2O$ в суміші 5 мл ТГФ і 2 мл води перемішували за 40 °C протягом 16 год., і потім очищали за допомогою кристалізації з $Et_2O$ з отриманням 356 мг (78 %) цільового продукту.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{45}H_{55}FN_7O_6S_2Si$: 900.3409, знайдено: 900.3383

Приклад 267: 2-[5-азидопентил-[6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія A: метил 2-[трет-бутоксикарбоніл-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипентил]аміно]-5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику проведення реакції Міцунобу, починаючи з продукту Синтезу 1b (0,7 ммоль) як підходящого карбамату і 5-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипентан-1-олу (1,5 екв.) як підходящого спирту, отримували 494 мг (91 %) цільового продукту.

РХ/МС ($C_{39}H_{60}FN_3O_8SSiNa$) 800 $[M+Na]^+$.

Стадія B: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипентиламіно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику зняття захисту за допомогою HFIP, починаючи з продукту зі Стадії A (490 мг, 0,63 ммоль, 1 екв.) як підходящого Boc-захищеного аміну, отримували 240 мг (56 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.57 (br., 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.23 (br., 2H), 4.07 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.86 (br., 3H), 2.00 (quint., 2H), 1.51 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0 (s, 6H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 119.3, 115.4, 68.0, 62.8, 51.7, 44.5, 38.6, 33.8, 32.4, 30.6, 28.9, 28.5, 26.3, 23.3, 23.2, -4.9; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{53}FN_3O_6SSi$: 678.3408, знайдено: 678.3393.

Стадія C: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[5-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Використовуючи Загальну методику I проведення реакції Бухвальда, починаючи з продукту зі Стадії B (235 мг) як вихідної речовини і здійснюючи реакцію в 1,4-діоксані за 120 °C, отримували 220 мг (60 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.81 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.20 (s, 2h), 4.16 (t, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.73 (t, 2h), 3.55 (t, 2h), 3.26 (t, 2h), 2.85 (s, 3h), 2.44 (s, 3h), 2.13 (m, 2h), 1.71 (m, 2h), 1.51 (m, 2h), 1.41 (s, 9H), 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, 2h), 0.80 (s, 9H), -0.04 (s, 6h), -0.10 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 163.2, 147.5, 137.6, 129, 127.1, 123.5, 123.1, 119.3, 117.7, 115.7, 111.9, 73.0, 68.6, 66.8, 62.7, 51.8, 47.0, 38.6, 33.8, 32.4, 31.0, 28.5, 27.1, 26.2, 23.1, 23.0, 17.9, 17.8, -1.0, -5.0; МСВР-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{52}H_{75}FN_7O_7S_2Si_2$: 1048.4692, знайдено: 1048.4692.

Стадія D: метил 5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-2-[5-гідроксипентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Суміш продукту зі Стадії C (0,3 ммоль) і 18 мг камфорсульфонової кислоти (0,07 ммоль, 0,25 екв.) в 2 мл 1: 1 суміші ДХМ і МеОН перемішували за 60 °C протягом 1,5 год. Продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 195 мг (66 %) цільового продукту.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.32 (d,

1H), 7.25 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.20 (s, 2h), 4.15 (t, 2h), 3.78 (s, 3h), 3.72 (t, 2h), 3.40 (t, 2h), 3.26 (t, 2h), 2.84 (s, 3h), 2.46 (s, 3h), 2.12 (qn, 2h), 1.69 (qn, 2h), 1.49 (m, 2h), 1.40 (s, 9H), 1.4 (qn, 2H), 0.92 (t, 2h), -0.11 (s, 9H); $^{13}$C ЯМР (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 129.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.3, 117.6, 115.5, 112.0, 72.9, 68.4, 66.7, 61.0, 52.0, 47.0, 38.5, 33.9, 32.5, 31.0, 28.5, 27.1, 23.2, 23.1, 17.9, 17.8, -1.0; MCBP-Epi (m / z): $[M+Na]^+$, розраховано для $C_{46}H_{60}FN_7NaO_7S_2SiNa$: 956.3641, знайдено: 956.3646.

Стадія E: метил 2-[5-азидопентил-[5-метил-6-[(Z)-[3-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,3-бензотіазол-2-іліден]аміно]піридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]-1,3-тіазол-4-карбоксилат

Суміш 158 мг продукту зі Стадії D, 70 мкл триетиламіну (0,50 ммоль, 3 екв.) і 83 мг п-толілсульфоніл 4-метилбензолсульфонату (0,25 ммоль, 1,5 екв.) в 1 мл ДХМ перемішували протягом 5 год. Після концентрування залишок розчиняли в 1 мл ацетонітрилу та додавали 133 мг азиду натрію (2,0 ммоль, 12 екв.), і отриману в результаті суміш перемішували за 80 °C протягом 0,5 год. Продукт очищали за допомогою колонкової флешхроматографії, використовуючи гептан і EtOAc як елюенти з отриманням 120 мг (73 %) цільового продукту.

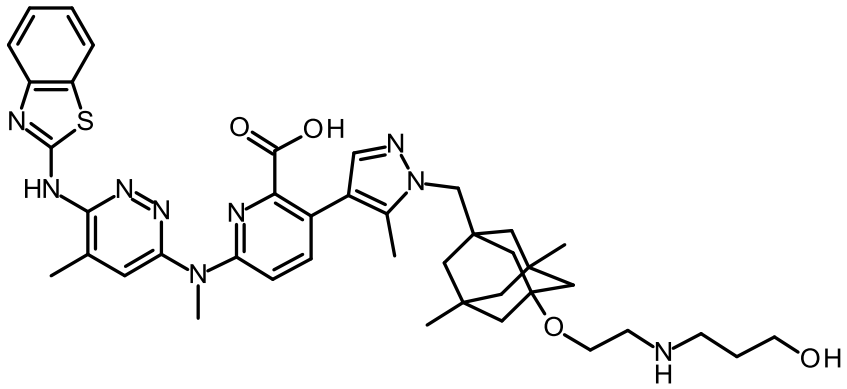
$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м. ч. 7.84 (dm, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.32 (brd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.22 (dm, 1H), 7.17 (t, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.20 (BRS, 2h), 4.15 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 2h), 3.36 (t, 2h), 3.27 (t, 2h), 2.84 (BRS, 3h), 2.46 (s, 3h), 2.13 (m, 2h), 1.72 (m, 2H), 1.64 (m, 2h), 1.43 (m, 2h), 1.40 (s, 9H), 0.92 (m, 2h), -0.11 (s, 9 H); MCBP-Epi (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{46}H_{60}FN_{10}O_6S_2Si$: 959.3892, знайдено: 959.3892.

Стадія F: 2-[5-азидопентил-[6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Використовуючи Загальну методику зняття захисту тагідролізу, починаючи з продукту зі Стадії E з подальшим очищенням за допомогою обернено-фазової препаративної хроматографії (C18, 0.1 % ТФУ в суміші вода: MeCN), отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m / z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{34}H_{36}FN_{10}O_3S_2$: 715.2397, знайдено: 715.2391.

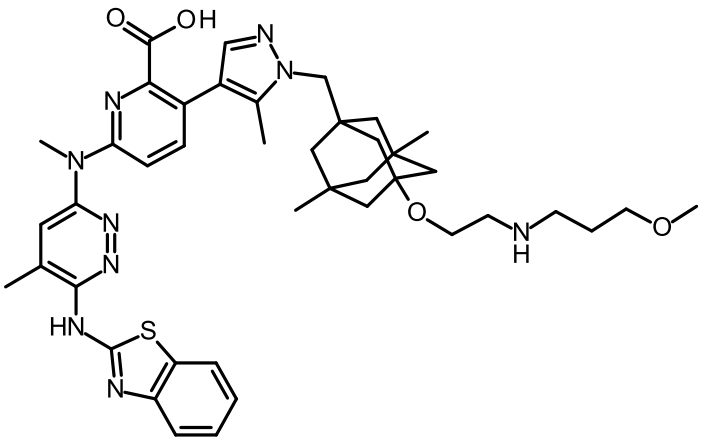
Приклад 268:6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3-[2-(3-гідроксипропіламіно)етокси]-5,7-диметил-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота



Використовуючи Загальну методику проведення реакції заміщення аміну та гідролізу, починаючи з продукту Синтезу 14 і 3-амінопропан-1-олу як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{41}H_{52}N_9O_4S$: 766.3863, знайдено: 766.3860.

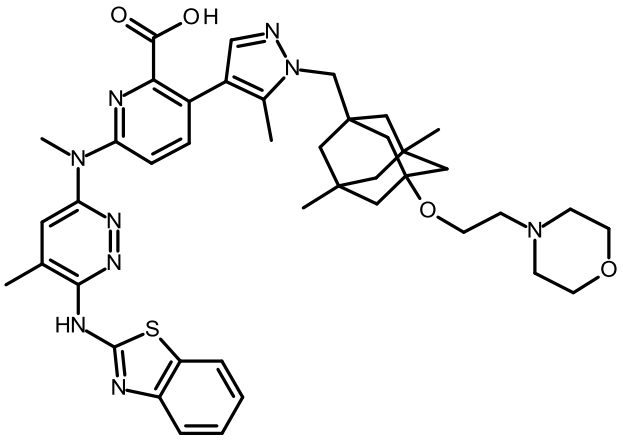
Приклад 269:6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3-[2-(3-метоксипропіламіно)етокси]-5,7-диметил-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота



Використовуючи Загальну методику проведення реакції заміщення аміну та гідролізу, починаючи з продукту Синтезу 14 і 3-метоксипропан-1-аміну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{42}H_{54}N_9O_4S$: 780.4019, знайдено: 780.4019.

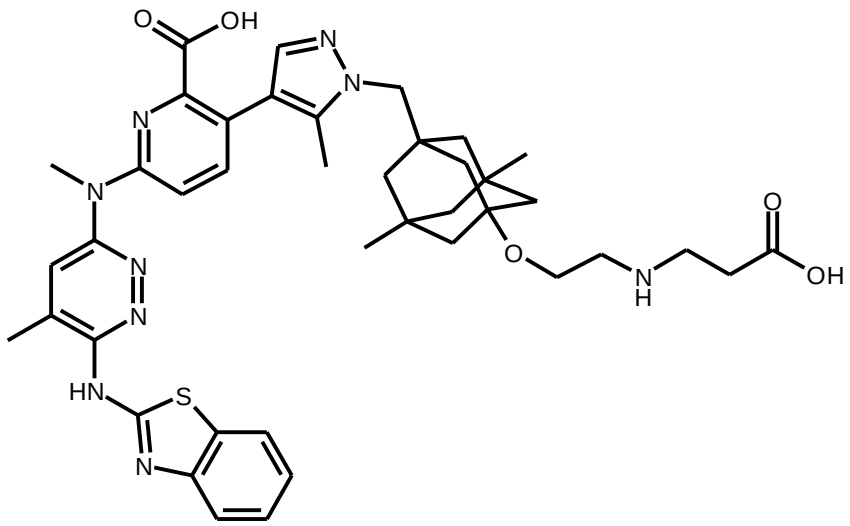
Приклад 270:6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3,5-диметил-7-(2-морфоліноетокси)-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота



Використовуючи Загальну методику проведення реакції заміщення аміну та гідролізу, починаючи з продукту Синтезу 14 і морфоліну як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{42}H_{52}N_9O_4S$: 778.3863, знайдено: 778.3858.

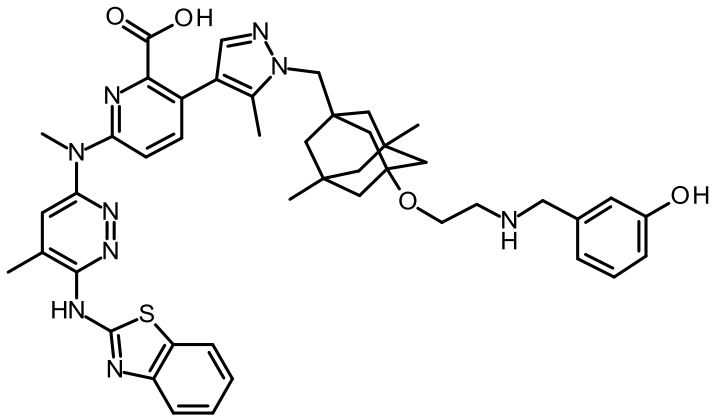
Приклад 271: 6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3-[2-(2-карбоксіетиламіно)етокси]-5,7-диметил-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота



Використовуючи Загальну методику проведення реакції заміщення аміну та гідролізу, починаючи з продукту Синтезу 14, 3-амінопропанової кислоти як підходящого аміну та 10 екв. $K_2CO_3$ як основи, отримували цільовий продукт.

MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{41}H_{50}N_9O_5S$: 780.3656, знайдено: 780.3658.

Приклад 272: 6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3-[2-[(3-гідроксифеніл)метиламіно]етокси]-5,7-диметил-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота

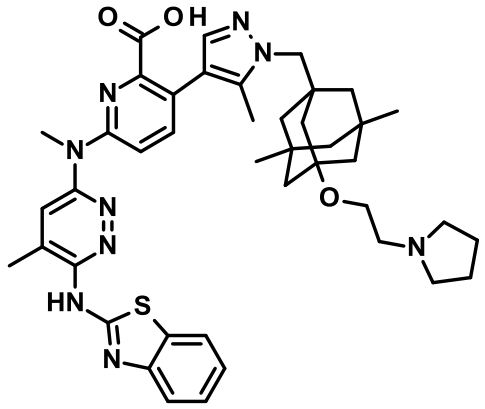


Використовуючи Загальну методику проведення реакції заміщення аміну та гідролізу, починаючи з продукту Синтезу 14 і 3-(амінометил)фенолу як підходящого аміну, отримували цільовий продукт.

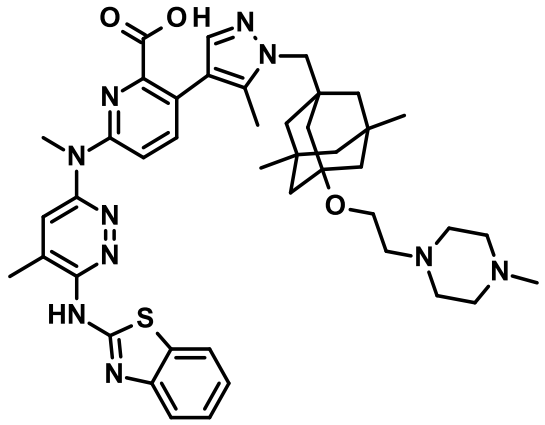
MCBP-EPI (m/z): $[M+H]^+$, розраховано для $C_{45}H_{52}N_9O_4S$: 814.3863, знайдено: 814.3861.

Сполуки Прикладів 273-280 синтезували, використовуючи Загальну методику проведення реакції заміщення аміну та гідролізу, починаючи з продукту синтезу 14 і підходящого аміну.

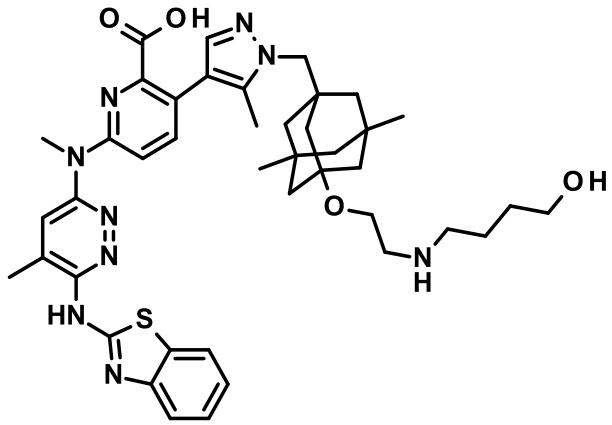
Приклад 273: 6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3,5-диметил-7-(2-піролідин-1-ілетокси)-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота



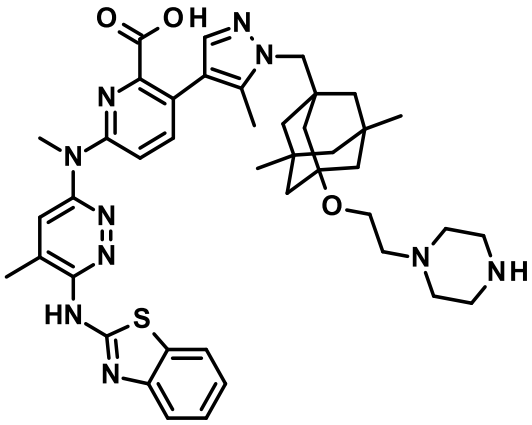
Приклад 274: 6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл] - метиламіно]-3-[1-[[3,5-диметил-7 - [2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]- 1-адамантіл]метил] - 5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота



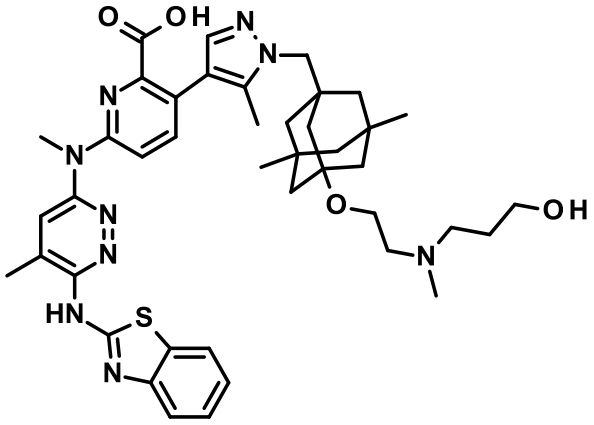
Приклад 275: 6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3-[2-(4-гідроксибутиламіно)етокси]-5,7-диметил-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота



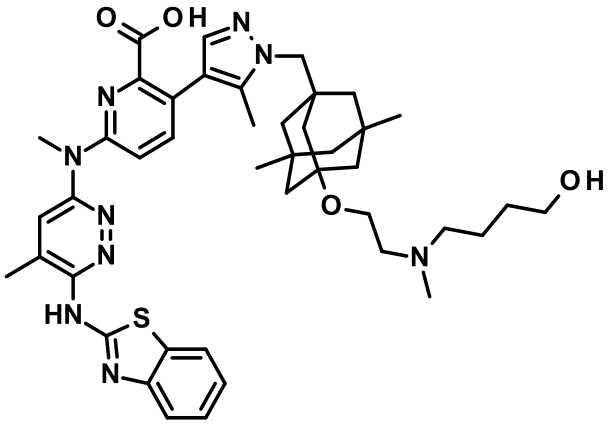
Приклад 276: 6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3,5-диметил-7-(2-піперазин-1-ілетокси)-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота



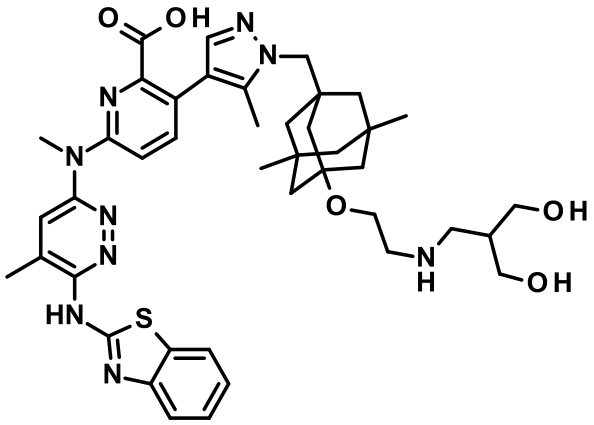
Приклад 277: 6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл] - метиламіно]-3-[1-[[3-[2-[3-гідроксипропіл(метил)аміно]етокси]- 5,7-диметил-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота



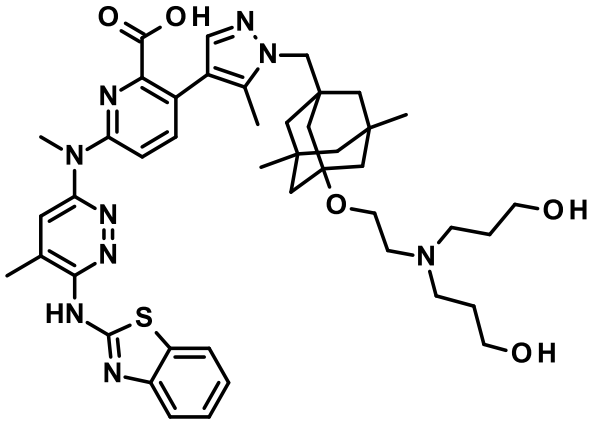
Приклад 278: 6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл] - метиламіно]-3-[1-[[3-[2-[4-гідроксибутил(метил)аміно]етокси]- 5,7-диметил-1-адамантіл]метил] - 5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота



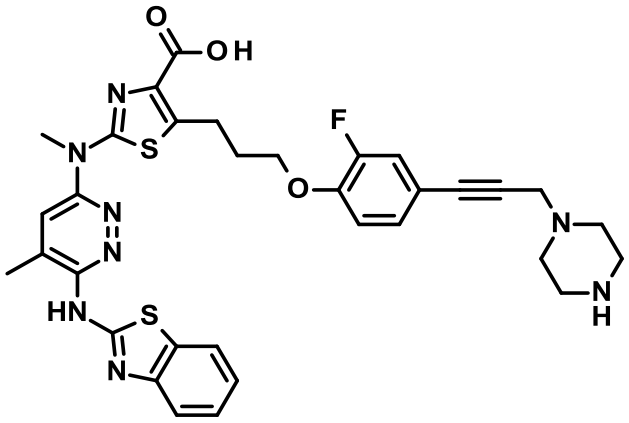
Приклад 279: 6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл] - метиламіно]-3-[1-[[3-[2-[[3-гідрокси-2-(гідроксиметил)пропіл]аміно]етокси]- 5,7-диметил-1-адамантил]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота



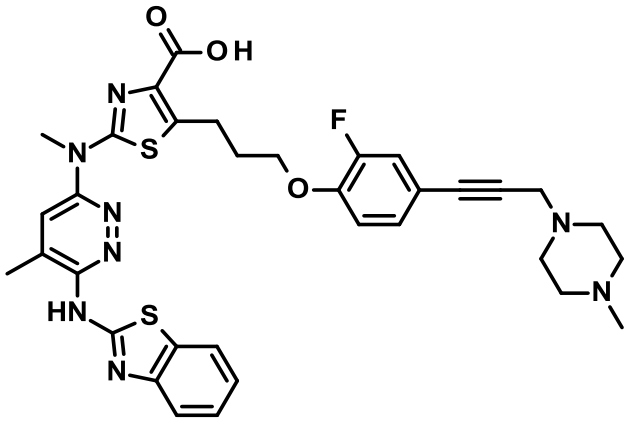
Приклад 280: 6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]- метиламіно]-3-[1-[[3-[2-[біс(3-гідроксипропіл)аміно]етокси]- 5,7-диметил-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота



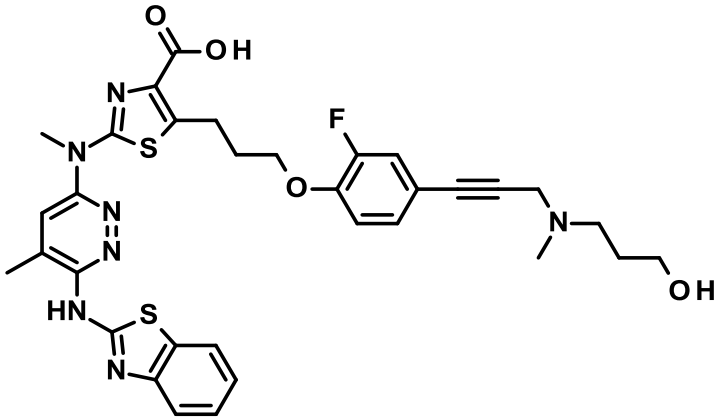
Приклад 281: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл] - метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-(3-піперазин-1-ілпроп-1-ініл)фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



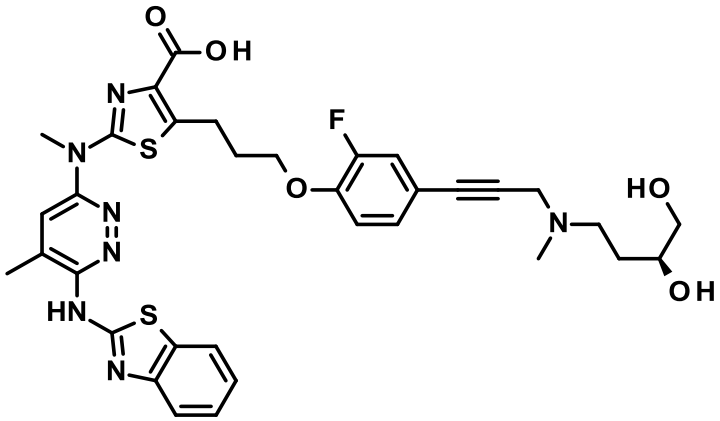
Приклад 282: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл] - метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4 - [3 - (4-метилпіперазин-1-іл) проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



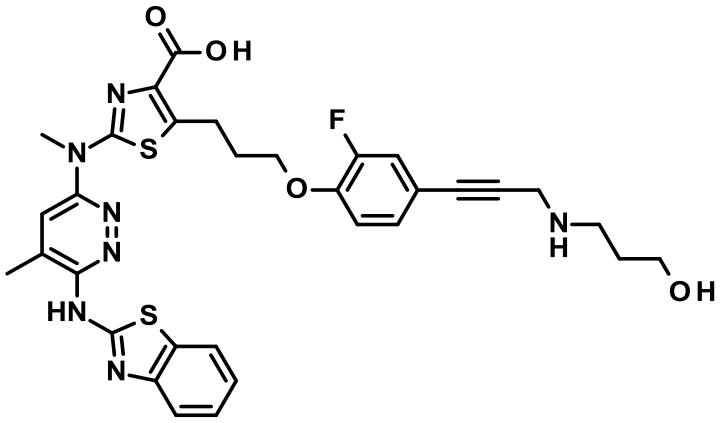
Приклад 283: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл] - метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-[3-гідроксипропіл(метил)аміно]проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



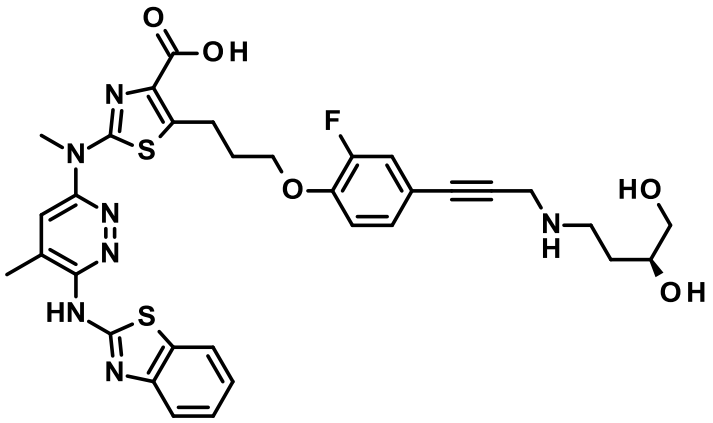
Приклад 284: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл] - метиламіно]-5-[3-[4-[3-[[(3S)-3,4-дигідроксибутил]-метиламіно]проп-1-ініл] - 2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



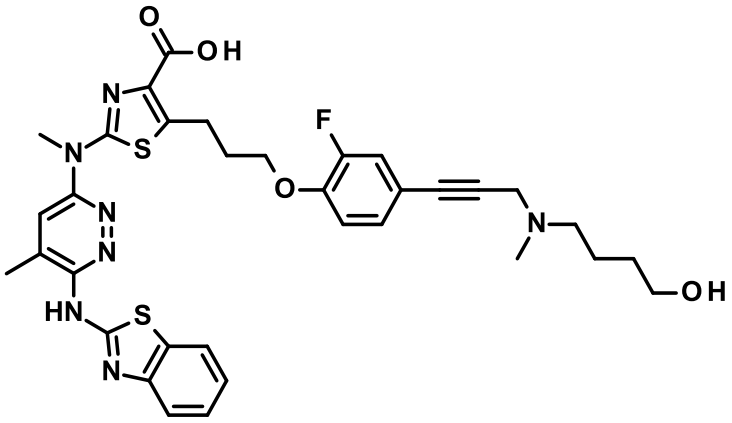
Приклад 285: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл] - метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4 - [3 - (3-гідроксипропіламіно) проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



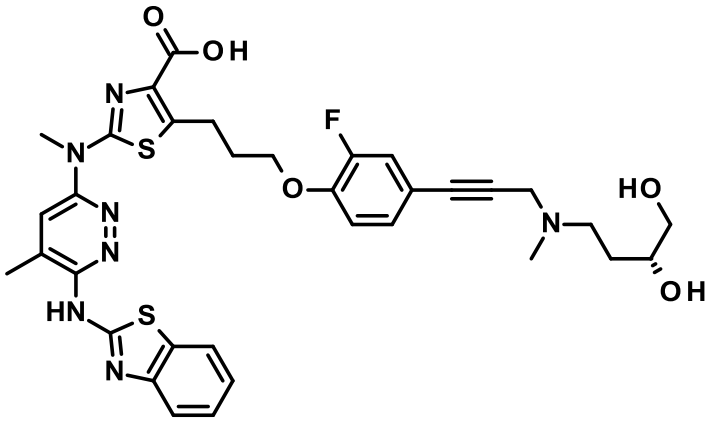
Приклад 286: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл] - метиламіно]-5-[3-[4-[3-[[(3S) - 3,4-дигідроксибутил]аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



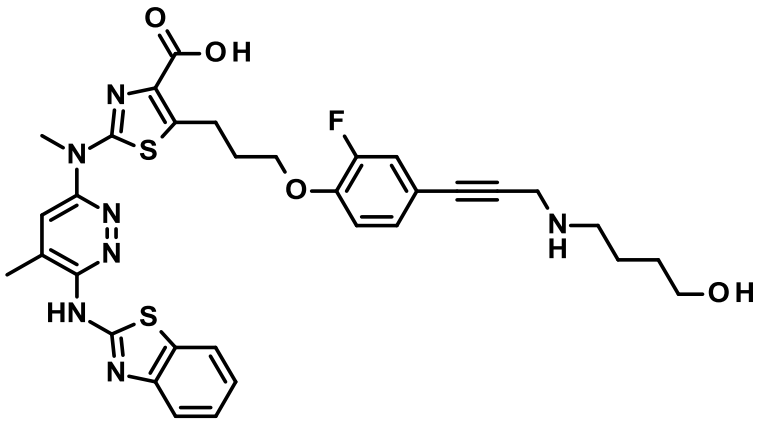
Приклад 287: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл] - метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-[4-гідроксибутил(метил)аміно]проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



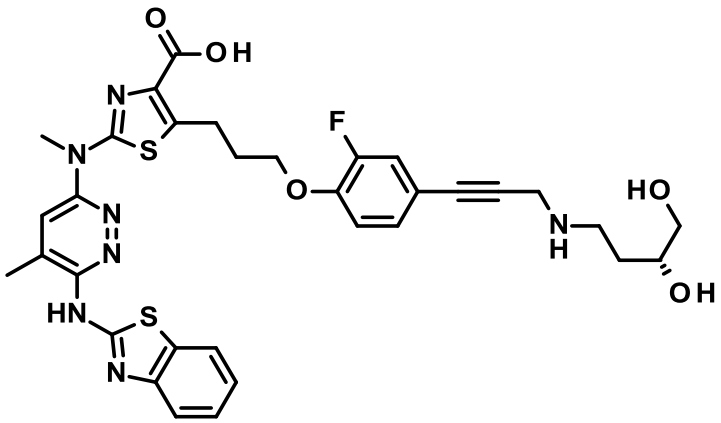
Приклад 288: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]метиламіно]-5-[3-[4-[3-[[(3R)-3,4-дигідроксибутил]-метиламіно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Приклад 289: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-[3 -(4-гідроксибутиламіно) проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



Приклад 290: 2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]метиламіно]-5-[3-[4-[3-[[(3R)-3,4-дигідроксибутил]аміно]проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота



ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

ПРИКЛАД А. Дані флуоресцентного поляризаційного аналізу

Флуоресцентна поляризація забезпечує вимірювання обертання молекул, що флуоресцують, у розчині, причому чим більше молекула, тим більш поляризоване випускання флуоресценції.

Зонд на основі флуоресцентного PUMA (UniProtKB®, основний номер доступу Q9BXH1 - SEQ ID: 01) флуоресцеїн-бета-Ahx-AREIGAQLRRMADDLNAQY-OH від фірми Biopeptides зв'язується з GST(1–218)–(FACTOR_XA)–**hsBCLXL**(2-209), що має амінокислотну послідовність

(SEQ ID: 02):

[MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKL
TQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFE
DRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPL
QGWQATFGGGDHPPKSDLIEGRGIPEFEFSQSNRELVVDFLSYKLSQKGYSWSQFSDVEENRTEAP
EGTESEMETPSAINGNPSWHLADSPAVNGATGHSSSLDAREVIPMAAVKQALREAGDEFELRYRRAF
SDLTSQLHITPGTAYQSFEQVVNELFRDGVNWGRIVAFFSFGGALCVESVDKEMQVLVSRIAAWMAT
YLNDHLEPWIQENGGWDTFVELYGNNAAAESRKGQER] (GST UniProtKB®, основний номер доступу P08515 і BCLXL UniProtKB®, основний номер доступу Q07817-1),

що призводить до збільшення анізотропії. Якщо додається сполука, яке конкурентно зв'язується з тим самим сайтом, що і зонд, вивільняючи його, анізотропія зменшується внаслідок збільшення кількості вільного зонда.

11-точкові серійні розведення кожної сполуки готували в ДМСО, кінцеве буферне середовище була таким: 10 мМ 4-(2-гідроксіетил)-l-піперазинетансульфонова кислота [HEPES], 150 мМ NaCl, 0,05 % Tween 20, pH 7, 4 і 5 % ДМСО. Кінцева концентрація білка піч час виконання аналізу становила 20 нМ з флуоресцентним зондом, наявним у концентрації 10 нМ. Проби інкубували протягом 2 годин за 23 °C, після чого на планшет-рідері Biotek SynergyNeo вимірювали флуоресцентну поляризацію (збудження 485 нм, випускання 525 нм, паралельне та перпендикулярне зчитування). Потім будували криві залежності "доза-ефект" за допомогою програмного забезпечення XL-Fit, використовуючи 4-параметричну логістичну модель (сигмоїдальна модель "доза-відповідь", і визначали інгібувальні концентрації, які призводили до 50 %-го збільшення інтенсивності флуоресценції ($IC_{50}$). Значення $K_I$ визначали зі значень $IC_{50}$ відповідно до Cer та ін., Nucleic Acids Res, 2009, Jul 1;37(WebServer issue): W441-W445.

Результати узагальнені в Таблиці 1. Вони показують, що сполуки цього винаходу інгібують взаємодію між білком Bcl-xL і описаним вище флуоресцентним пептидом.

Таблиця 1

| Приклад | Ki (M) |
|---|---|
| 1 | 3,1E-08 |
| 2 | 3,3E-07 |
| 3 | 1,9E-09 |
| 4 | 9,1E-07 |
| 5 | 1,8E-07 |
| 6 | 4,9E-07 |
| 7 | 7,2E-08 |
| 8 | 8,7E-08 |
| 9 | 4,0E-09 |
| 10 | 4,1E-07 |
| 11 | 6,0E-07 |
| 12 | 2,7E-08 |
| 13 | 3,8E-09 |
| 14 | 3,2E-09 |
| 15 | 3,7E-08 |
| 16 | 5,2E-08 |
| 17 | 2,2E-08 |
| 18 | 7,8E-08 |
| 19 | 3,0E-08 |
| 20 | 3,9E-08 |
| 21 | 7,5E-09 |
| 22 | 2,9E-09 |
| 23 | 4,0E-08 |
| 24 | 1,4E-07 |
| 25 | 9,9E-07 |
| 26 | 6,5E-06 |
| 27 | 3,1E-07 |
| 28 | 1,3E-07 |
| 29 | 3,3E-08 |
| 30 | 8,1E-08 |

| | |
|---|---|
| 31 | 2,6E-09 |
| 32 | 2,6E-07 |
| 33 | 6,4E-08 |
| 34 | 8,9E-09 |
| 35 | 5,9E-08 |
| 36 | 2,8E-08 |
| 37 | 1,5E-08 |
| 38 | 2,5E-04 |
| 39 | 5,4E-08 |
| 40 | 2,0E-08 |
| 41 | 3,7E-08 |
| 42 | 4,7E-09 |
| 43 | 1,9E-08 |
| 44 | 6,9E-08 |
| 45 | 1,4E-08 |
| 46 | 1,9E-07 |
| 47 | 2,3E-08 |
| 48 | 1,9E-06 |
| 49 | 8,1E-09 |
| 50 | 1,2E-09 |
| 51 | 6,4E-08 |
| 52 | 9,0E-08 |
| 53 | 1,5E-08 |
| 54 | 1,4E-09 |
| 55 | 8,2E-08 |
| 56 | > 1E-05 |
| 57 | 3,5E-07 |
| 58 | 4,9E-08 |
| 59 | < 1E-09 |
| 60 | 1,5E-09 |
| 61 | < 1E-09 |
| 62 | < 1E-09 |
| 63 | < 1E-09 |
| 64 | 3,1E-08 |
| 65 | < 1E-09 |
| 66 | 1,9E-09 |
| 67 | < 1E-09 |
| 68 | 5,7E-09 |
| 69 | 4,2E-09 |
| 70 | 3,0E-08 |
| 71 | > 1E-05 |
| 72 | 1,6E-07 |
| 73 | < 1E-09 |
| 74 | 1,1E-09 |
| 75 | < 1E-09 |
| 76 | < 1E-09 |
| 77 | 1,1E-07 |
| 78 | 1,1E-07 |
| 79 | 9,2E-08 |
| 80 | 8,1E-08 |
| 81 | 1,6E-08 |
| 82 | < 1E-09 |
| 83 | 3,2E-07 |
| 84 | 4,9E-08 |
| 85 | < 1E-09 |
| 86 | 1,6E-07 |
| 87 | 5,3E-07 |
| 88 | 2,8E-09 |

| | |
|---|---|
| 89 | 1,6E-07 |
| 90 | < 1E-09 |
| 91 | 6,4E-09 |
| 92 | 6,8E-08 |
| 93 | 6,8E-09 |
| 94 | 6,7E-08 |
| 95 | 2,4E-08 |
| 96 | 2,2E-07 |
| 97 | 1,3E-07 |
| 98 | 2,3E-09 |
| 99 | 2,4E-06 |
| 100 | 1,6E-09 |
| 101 | < 1E-09 |
| 102 | 2,2E-07 |
| 103 | 1,4E-08 |
| 104 | 1,6E-08 |
| 105 | 3,8E-07 |
| 106 | 2,7E-08 |
| 107 | 1,3E-07 |
| 108 | < 1E-09 |
| 109 | < 1E-09 |
| 119 | < 1E-09 |
| 123 | < 1E-09 |
| 124 | < 1E-09 |
| 127 | < 1E-09 |
| 130 | < 1E-09 |
| 134 | < 1E-09 |
| 138 | 2,9E-08 |
| 139 | 6,4E-07 |
| 140 | < 1E-09 |
| 141 | < 1E-09 |
| 142 | 5,0E-08 |
| 143 | 6,2E-08 |
| 144 | < 1E-09 |
| 145 | 1,8E-07 |
| 146 | < 1E-09 |
| 149 | 1,3E-07 |
| 150 | < 1E-09 |
| 151 | < 1E-09 |
| 156 | 8,9E-07 |
| 157 | 1,2E-06 |
| 158 | 4,7E-08 |
| 159 | 1,8E-07 |
| 160 | 2,2E-07 |
| 161 | < 1E-09 |
| 163 | < 1E-09 |
| 164 | < 1E-09 |
| 165 | < 1E-09 |
| 166 | < 1E-09 |
| 167 | < 1E-09 |
| 168 | < 1E-09 |
| 169 | < 1E-09 |
| 170 | < 1E-09 |
| 171 | < 1E-09 |
| 172 | < 1E-09 |

ПРИКЛАД В. Дані аналізу AlphaLISA

Аналіз AlphaLISA забезпечує вимірювання збільшення альфа-сигналу під час зв'язування

біотинільованого GST(1–218)–(FACTOR_XA)–**hsBCLXL**(2–209) (SEQ ID: 02-GST UniProtKB®, основний номер доступу P08515 і BCLXL UniProtKB®, основний номер доступу Q07817-1), приєднаного до міченої стрептавідином альфа-донорної гранули, з міченим на N-кінці пептидом, отриманим з BIM (флуоресцеїн-бета-AHX-SEQ ID:05, де SEQ ID:05 означає DMRPEIWIAQELRRIGDEANAYYARR), приєднаним до анти-FTIC AlphaLISA акцепторної гранули.

**GST**(1–218)–(FACTOR_XA)–**hsBCLXL**(2-209) біотинілювали в 50 мМ фосфатному буфері, використовуючи 20-кратний надлишок EZ Link NHS-LC-біотину (thermoFisher, каталожний номер 21336) протягом ночі за 4 °C.

Додавання сполуки, яка конкурентно зв'язується з тим самим сайтом, що і пептид, буде призводити до зниження альфа-сигналу доступного комплексу донорна гранула-білок-пептид-акцепторна гранула внаслідок заміщення пептиду.

11-точкові серійні розведення кожної сполуки готували в ДМСО, кінцеве буферне середовище була таким: 10 мМ 4-(2-гідроксіетил)-l-піперазинетансульфонова кислота [HEPES], 150 мМ NaCl, 0,05 % Tween 20, pH 7, 4 і 4 % ДМСО. Кінцева концентрація білка піч час виконання аналізу становила 20 пМ з пептидом, наявним в концентрації 1 нМ. Альфа гранули використовували в кінцевій концентрації 5 мкг/мл. Проби інкубували протягом ночі за 23 °C після додавання акцепторних гранул. На закінчення додавали донорні гранули та інкубували протягом 2 годин за 23 °C, після чого на планшет-рідері Biotek Synergy2 вимірювали альфа-сигнал (збудження 680 нм, випускання 615 нм). Потім будували криві залежності "доза-ефект" за допомогою програмного забезпечення XL-Fit, використовуючи 4-параметричну логістичну модель (сигмоїдальна модель "доза-відповідь", і визначали інгібувальні концентрації, які призводили до 50 %-го збільшення інтенсивності флуоресценції ($IC_{50}$).

Результати узагальнені в Таблиці 2.

Таблиця 2

| Приклад | $IC_{50}$ (M) |
|---|---|
| 3 | 9,6E-11 |
| 50 | 7,4E-12 |
| 54 | 2,5E-11 |
| 59 | 1,4E-10 |
| 60 | 9,6E-10 |
| 62 | 1,1E-10 |
| 63 | 1,0E-10 |
| 65 | 1,0E-09 |
| 73 | 7,7E-12 |
| 74 | 7,4E-11 |
| 76 | 7,7E-11 |
| 85 | 1,2E-08 |
| 89 | 1,5E-07 |
| 90 | 2,3E-11 |
| 91 | 5,3E-09 |
| 92 | 4,6E-08 |
| 93 | 6,4E-09 |
| 94 | 5,1E-08 |
| 95 | 2,2E-08 |
| 96 | 2,7E-07 |
| 97 | 2,1E-07 |
| 98 | 1,8E-09 |
| 100 | 3,2E-11 |
| 101 | 2,2E-12 |
| 108 | 6,6E-12 |
| 109 | 1,1E-11 |
| 110 | 4,8E-10 |
| 111 | 2,7E-08 |
| 112 | 2,8E-11 |
| 113 | 2,8E-11 |
| 114 | 5,5E-12 |

| | |
|---|---|
| 115 | 8,9E-11 |
| 116 | 1,7E-11 |
| 117 | 9,9E-12 |
| 118 | 1,8E-11 |
| 119 | 6,0E-12 |
| 120 | 9,9E-11 |
| 121 | 5,8E-11 |
| 122 | 9,8E-12 |
| 123 | 4,0E-12 |
| 124 | 7,6E-12 |
| 125 | 8,6E-09 |
| 126 | 2,3E-11 |
| 127 | 6,6E-12 |
| 128 | 1,3E-11 |
| 130 | 5,4E-12 |
| 131 | 2,7E-09 |
| 132 | 7,7E-09 |
| 133 | 8,9E-09 |
| 134 | 5,3E-12 |
| 135 | 3,9E-09 |
| 136 | 7,7E-09 |
| 137 | 2,7E-10 |
| 138 | 1,1E-08 |
| 139 | 2,7E-07 |
| 140 | 2,4E-11 |
| 141 | 1,4E-11 |
| 142 | 1,0E-08 |
| 143 | 2,2E-08 |
| 144 | 1,4E-11 |
| 145 | 1,9E-07 |
| 146 | 2,2E-11 |
| 147 | 7,1E-12 |
| 148 | 5,7E-12 |
| 150 | 1,3E-11 |
| 151 | 5,0E-12 |
| 152 | 2,3E-09 |
| 153 | 8,0E-08 |
| 161 | 3,2E-11 |
| 162 | 1,9E-09 |
| 163 | 1,8E-10 |
| 164 | 7,1E-12 |
| 165 | 1,9E-11 |
| 166 | 9,2E-12 |
| 167 | 1,3E-11 |
| 168 | 1,2E-11 |
| 169 | 9,9E-12 |
| 170 | 1,4E-11 |
| 171 | 1,3E-11 |
| 172 | 7,8E-12 |
| 173 | 7,9E-12 |
| 174 | 6,0E-10 |

ПРИКЛАД С. Дані аналізу гасіння

Аналіз гасіння флуоресценції забезпечує вимірювання зміни інтенсивності флуоресценції Cy5-міченого на С-кінці BCL-xL білка His-His - (EK)–**hsBCLXL**(2-197) [N197C] (UniProtKB®, основний номер доступу Q07817-1), що має амінокислотну послідовність (SEQ ID: 03):

[MHHHHHHHHGATGSTAGSGTAGSTGASGASTGGTGATHHHHHHHHDDDDKSPMGSQSNREL VVDFLSYKLSQKGYSWSQFSDVEENRTEAPEGTESEMETPSAINGNPSWHLADSPAVNGATGHSSS

LDAREVIPMAAVKQALREAGDEFELRYRRAFSDLTSQLHITPGTAYQSFEQVVNELFRDGVNWGRIV AFFSFGGALCVESVDKEMQVLVSRIAAWMATYLNDHLEPWIQENGGWDTFVELYG], який пов'язаний в С-кінцевій ділянці з амінокислотою X, яка відповідає цистеїну, міченому на сірці за допомогою Sulfo-Cyanine5 від фірми Lumiprobe GmbH, каталожний номер 13380,

під час зв'язування міченого на С-кінці пептиду, отриманого з PUMA (UniProtKB®, основний номер доступу Q9BXH1), що має амінокислотну послідовність (SEQ ID:04): [QWAREIGAQLRRMADDLNAQY], який пов'язаний в С-кінцевій області з амінокислотою X', де X' означає цистеїн, мічений на сірці за допомогою TQ5WS від фірми AAT Bioquest, каталожний номер 2079.

Додавання сполуки, яка конкурентно зв'язується з тим самим сайтом, що і пептид, буде призводити до збільшення інтенсивності флуоресценції білка внаслідок заміщення гасителя флуоресценції.

11-точкові серійні розведення кожної сполуки готували в ДМСО, кінцеве буферне середовище була таким: 10 мМ 4-(2-гідроксіетил)-l-піперазинетансульфонова кислота [HEPES], 150 мМ NaCl, 0,05 % Tween 20, pH 7, 4 і 5 % ДМСО. Кінцева концентрація білка під час виконання аналізу становила 1 нМ з пептидом, наявним в концентрації 400 нМ. Проби інкубували протягом 2 годин за 23 °С, після чого інтенсивність флуоресценції вимірювали на планшет-рідері Biotek SynergyNeo (збудження 620 нм, випускання 680 нм). Потім будували криві залежності "доза-ефект" за допомогою програмного забезпечення XL-Fit, використовуючи 4-параметричну логістичну модель (сигмоїдальна модель "доза-відповідь", і визначали інгібувальні концентрації, які призводили до 50 %-го збільшення інтенсивності флуоресценції ($IC_{50}$). Значення $K_I$ визначали зі значень $IC_{50}$ відповідно до Cer та ін., Nucleic Acids Res, 2009, Jul 1;37(WebServer issue): W441-W445.

Результати узагальнені в Таблиці 3.

Таблиця 3

| Приклад | Ki (M) |
|---|---|
| 50 | 4,4E-12 |
| 62 | 6,0E-12 |
| 73 | 2,8E-12 |
| 74 | 6,1E-12 |
| 101 | 5,2E-13 |
| 108 | 5,9E-13 |
| 109 | 1,1E-12 |
| 114 | 1,1E-11 |
| 116 | 8,6E-12 |
| 117 | 6,6E-12 |
| 118 | 3,3E-11 |
| 119 | 5,5E-13 |
| 122 | 3,0E-12 |
| 123 | 8,4E-13 |
| 124 | 1,7E-12 |
| 127 | 6,8E-13 |
| 128 | 2,8E-11 |
| 130 | 3,7E-13 |
| 134 | 1,0E-12 |
| 141 | 5,5E-12 |
| 144 | 3,9E-12 |
| 146 | 1,2E-12 |
| 147 | 9,7E-12 |
| 148 | 1,2E-12 |
| 150 | 1,7E-12 |
| 151 | 8,5E-13 |
| 163 | 2,0E-11 |
| 164 | 1,9E-12 |
| 165 | 5,9E-12 |
| 166 | 2,6E-12 |
| 167 | 2,9E-12 |

| | |
|---|---|
| 168 | 2,6E-12 |
| 169 | 4,4E-12 |
| 170 | 5,0E-12 |
| 171 | 3,5E-12 |
| 172 | 2,6E-12 |
| 173 | 3,3E-12 |
| 174 | 4,3E-11 |
| 175 | 1,1E-12 |
| 176 | 1,1E-12 |
| 177 | 3,0E-12 |
| 178 | 7,4E-12 |
| 179 | 6,8E-12 |
| 180 | 5,2E-12 |
| 181 | 4,3E-12 |
| 182 | 7,4E-12 |
| 183 | 7,8E-12 |
| 184 | 3,6E-12 |
| 185 | 1,2E-12 |
| 186 | 1,0E-12 |
| 187 | 2,5E-12 |
| 188 | 1,8E-12 |
| 189 | 2,4E-12 |
| 190 | 3,2E-12 |
| 191 | 2,8E-12 |
| 192 | 2,9E-12 |
| 193 | 1,5E-12 |
| 194 | 3,2E-12 |
| 195 | 1,8E-12 |
| 196 | 9,0E-13 |
| 197 | 1,3E-12 |
| 198 | 7,3E-12 |
| 199 | 1,0E-12 |
| 200 | 7,7E-12 |
| 201 | 1,9E-12 |
| 202 | 8,9E-13 |
| 203 | 2,2E-12 |
| 204 | 6,0E-12 |
| 205 | 2,3E-12 |
| 206 | 9,0E-12 |
| 207 | 3,7E-12 |
| 208 | 8,8E-12 |
| 209 | 2,3E-11 |
| 210 | 8,5E-13 |
| 211 | 6,5E-12 |
| 212 | 1,0E-12 |
| 213 | 1,5E-12 |
| 214 | 4,0E-12 |
| 215 | 3,9E-12 |
| 216 | 4,0E-12 |
| 217 | 4,1E-12 |
| 218 | 1,2E-12 |
| 219 | 8,2E-13 |
| 220 | 3,5E-12 |
| 221 | 1,7E-12 |
| 222 | 1,4E-12 |
| 223 | 1,8E-12 |
| 224 | 2,0E-12 |
| 225 | 3,5E-12 |

| | |
|---|---|
| 226 | 5,3E-12 |
| 227 | 3,5E-12 |
| 228 | 2,2E-10 |
| 229 | 1,4E-12 |
| 230 | 1,4E-12 |
| 231 | 1,3E-12 |
| 232 | 1,7E-12 |
| 233 | 4,3E-12 |
| 234 | 1,6E-12 |
| 235 | 1,1E-12 |
| 237 | 1,8E-12 |
| 238 | 4,5E-12 |
| 239 | 2,7E-12 |
| 240 | 7,3E-12 |
| 241 | 9,4E-12 |
| 242 | 7,8E-12 |
| 243 | 5,0E-12 |
| 247 | 1,2E-12 |
| 250 | 2,2E-12 |
| 253 | 7,0E-11 |
| 267 | 1,6E-11 |
| 268 | 2,5E-12 |
| 269 | 2,7E-12 |
| 270 | 3,0E-12 |
| 271 | 3,3E-12 |
| 272 | 2,3E-12 |

Результати Таблиць 1-3 показують, що сполуки цього винаходу є сильними інгібіторами білка Bcl-xL.

ПРИКЛАД D. Дослідження впливу інгібіторів Bcl-xL на виживання клітин MOLT-4 або H146 з використанням аналізу MTT

MTT-колориметричний аналіз заснований на мітохондріальному відновленні солі тетразолію живими клітинами. Число життєздатних клітин пропорційно продукуванню солей формазану, що можна зчитувати спектрофотометрично на довжині хвилі 540 нм.

Клітини MOLT-4 і H146 отримували в ATCC і культивували в RPMI 1640, доповненому 10 % інактивованої нагріванням фетальної бичачої сироватки, пеніциліном (100 МО/мл), стрептоміцином (100 мг/мл) і L-глутаміном (2 мМ). Клітини культивували за 37 °C в зволоженій атмосфері, що містить 5 % $CO_2$. Клітини висівали в 96-мікролункові планшети (150 мкл на лунку) і піддавали впливу сполук протягом 48 год. (3,16-кратно серійно розведеними; 9 концентрацій кожної, в трьох повтореннях). Після закінчення часу інкубування додавали 15 мкл розчину MTT (5 мг/мл) на лунку, і клітини інкубували протягом ще 4 год. Потім додавали 100 мкл на лунку 10 % розчину додецилсульфату натрію (SDS)/HCl 10 мМ, і планшет інкубували протягом ночі, після чого здійснювали вимірювання оптичної щільності на довжині хвилі 540 нм. Значення $IC_{50}$ розраховували, використовуючи стандартну чотирьохпараметричну підгонку кривої. Значення $IC_{50}$ визначається як концентрація сполуки, за якої сигнал MTT знижується до 50 % щодо сигналу, виміряного для контролю. Результати являють собою середні значення щонайменше 2-х незалежних експериментів і представлені в Таблиці 4 нижче.

Таблиця 4

| Приклад | H146 $IC_{50}$ (M) | MOLT-4 $IC_{50}$ (M) |
|---|---|---|
| 1 | >1,5E-05 | #НД |
| 2 | 1,25E-05 | #НД |
| 3 | 4,2E-08 | 9E-08 |
| 5 | 8,21E-06 | #НД |
| 6 | >=1,49E-05 | #НД |
| 7 | >1,5E-05 | #НД |
| 8 | 1,05E-05 | #НД |
| 9 | 2,07E-07 | 2,32E-06 |

| | | |
|---|---|---|
| 10 | 8,31E-06 | #НД |
| 12 | 9,13E-07 | 1,62E-06 |
| 13 | 2,92E-07 | 2,23E-06 |
| 14 | 2,11E-06 | #НД |
| 15 | >1,5E-05 | #НД |
| 16 | 8,04E-06 | #НД |
| 17 | 1,34E-05 | 7,88E-06 |
| 18 | >1,5E-05 | #НД |
| 19 | >=1,28E-05 | #НД |
| 20 | 3,35E-06 | 7,21E-06 |
| 21 | 9,58E-06 | #НД |
| 22 | 2,13E-06 | #НД |
| 23 | >=1,27E-05 | 1,3E-05 |
| 24 | 6,93E-06 | 3,31E-06 |
| 25 | 3,18E-06 | 7,13E-06 |
| 26 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 27 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 28 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 29 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 30 | >1,5E-05 | 8,67E-06 |
| 31 | 4,19E-06 | 2,34E-06 |
| 32 | >=7,42E-06 | 1,33E-05 |
| 33 | 4,37E-06 | 6,25E-06 |
| 34 | 5,32E-06 | 3,89E-06 |
| 35 | 2,33E-06 | 3,7E-06 |
| 36 | 1,99E-06 | 3,47E-06 |
| 37 | 1,1E-05 | 7,39E-06 |
| 38 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 39 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 40 | 3,8E-06 | 1,49E-06 |
| 41 | >=9,76E-06 | >1,5E-05 |
| 42 | 2,04E-06 | 1,02E-06 |
| 44 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 45 | >=1,18E-05 | 1,17E-05 |
| 46 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 47 | >=9,62E-06 | >1,5E-05 |
| 49 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 50 | 2,84E-09 | 4,62E-10 |
| 51 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 52 | 1,3E-05 | 8,36E-06 |
| 53 | 1,65E-06 | 7,01E-07 |
| 54 | 3,52E-08 | 5,07E-09 |
| 56 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 57 | 1,34E-05 | >1,5E-05 |
| 58 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 59 | 2,71E-07 | 7.61E-08 |
| 60 | 5,8E-06 | 2,74E-06 |
| 61 | 5,93E-07 | 1,92E-07 |
| 62 | 4,66E-09 | 4,44E-10 |
| 63 | 2,05E-07 | 8,53E-08 |
| 64 | 2,24E-08 | 3,59E-06 |
| 65 | 8,65E-07 | 2,36E-07 |
| 66 | 1,16E-06 | 5,27E-07 |
| 67 | 7,1E-07 | 7,54E-07 |
| 68 | 2,6E-06 | 2,79E-07 |
| 69 | 6,86E-07 | 4,46E-07 |
| 70 | >1,5E-05 | >=1,16E-05 |
| 71 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |

| | | |
|---|---|---|
| 73 | 4,8E-09 | 1,51E-09 |
| 74 | 6,78E-09 | 6,72E-09 |
| 75 | >1,5E-05 | 2,92E-06 |
| 76 | 1,13E-08 | 2,37E-09 |
| 77 | >=1,49E-05 | 6,59E-06 |
| 78 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 82 | 9,88E-08 | 6,83E-08 |
| 83 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 84 | >1,5E-05 | 7,57E-06 |
| 85 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 86 | >=1,24E-05 | 1,46E-05 |
| 87 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 88 | 1,1E-05 | 1,61E-06 |
| 89 | >1,5E-05 | 1,31E-05 |
| 90 | 2,01E-07 | 2,33E-08 |
| 91 | 5,39E-06 | 1,13E-06 |
| 92 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 93 | >1,5E-05 | 9,4E-06 |
| 94 | 4,07E-06 | >=1E-05 |
| 95 | 9,27E-06 | 5,01E-06 |
| 98 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 100 | 3,86E-08 | 1,26E-08 |
| 101 | 1,19E-06 | 4,83E-07 |
| 102 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 105 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 106 | >1,5E-05 | >1,5E-05 |
| 108 | 2,23E-08 | 4,67E-08 |
| 109 | 6,38E-09 | 1,98E-08 |
| 112 | 3,09E-08 | 7,75E-08 |
| 113 | 1,3E-08 | 2,57E-08 |
| 114 | 1,58E-09 | 3,81E-09 |
| 115 | >1,5E-07 | >1,5E-07 |
| 116 | 1,91E-08 | 3,06E-09 |
| 117 | 4,96E-08 | 4,86E-07 |
| 118 | 3,26E-08 | 0,000000096 |
| 119 | 2,14E-08 | 9,74E-08 |
| 120 | 2,8E-07 | 5,57E-07 |
| 122 | 5,14E-08 | 0,00000028 |
| 123 | 6,25E-09 | 1,65E-08 |
| 124 | 5,06E-08 | 1,92E-08 |
| 127 | 9,04E-09 | 1,13E-08 |
| 128 | 2,08E-08 | 1,81E-08 |
| 130 | 2,01E-07 | 1,08E-07 |
| 134 | 1,91E-09 | 7,83E-10 |
| 135 | 5,29E-06 | 3,24E-06 |
| 137 | 3,2E-07 | 6,14E-08 |
| 140 | 1,42E-07 | 2,34E-08 |
| 144 | 1,45E-07 | 4,3E-07 |
| 146 | 9,71E-07 | 6,68E-07 |
| 150 | 1,68E-08 | 1,36E-07 |
| 151 | #НД | 1,94E-07 |
| 161 | 3,02E-08 | 3,23E-09 |
| 162 | 6,59E-06 | 3,17E-06 |
| 163 | 1,04E-06 | 9,62E-08 |
| 164 | 3,46E-08 | 1,29E-08 |
| 165 | 2,11E-07 | 4,3E-07 |
| 166 | 1,42E-07 | 1,72E-07 |
| 167 | 4,32E-07 | 4E-07 |

| | | |
|---|---|---|
| 168 | #НД | 1,78E-07 |
| 169 | 7,91E-08 | 1,06E-07 |
| 170 | 1,56E-07 | 1,54E-07 |
| 171 | 1,1E-07 | 4,11E-07 |
| 172 | 4,02E-08 | 1,6E-07 |
| 173 | 2,08E-07 | 1,27E-07 |
| 174 | 1,26E-05 | 1,66E-06 |
| 175 | 7,5E-08 | 2,04E-07 |
| 176 | 1,24E-07 | 7,62E-08 |
| 177 | 3,63E-08 | 0,000000225 |
| 182 | 1,99E-07 | 1,29E-07 |
| 183 | 1,87E-07 | 4,65E-08 |
| 184 | 1,07E-07 | 1,84E-07 |
| 185 | 7E-09 | 1,68E-08 |
| 186 | 1,69E-08 | 8,53E-08 |
| 187 | 2,34E-07 | 1,03E-07 |
| 188 | 5,44E-09 | 3,41E-08 |
| 189 | 9,48E-08 | 1,71E-07 |
| 190 | 7,83E-08 | 5,49E-08 |
| 191 | 8,38E-08 | 2,2E-06 |
| 192 | 1,19E-08 | 9,64E-08 |
| 193 | 6,5E-08 | 9,25E-08 |
| 194 | 2,7E-08 | 1,29E-07 |
| 195 | 5,25E-07 | 5,29E-07 |
| 196 | 1,62E-06 | 8,79E-07 |
| 197 | 4,39E-08 | #НД |
| 198 | 1,42E-08 | 1,59E-09 |
| 199 | 6,41E-08 | 2,59E-08 |
| 200 | 1,15E-07 | 6,95E-07 |
| 201 | 7,53E-08 | 4,17E-07 |
| 202 | 7,48E-08 | 6,11E-07 |
| 203 | 3,9E-09 | 7,53E-10 |
| 204 | 7,3E-09 | 7,03E-10 |
| 205 | <=5,93E-09 | 3,74E-10 |
| 206 | 1,5E-08 | 1,48E-09 |
| 207 | 1,08E-06 | 3,28E-06 |
| 208 | 7,33E-09 | 7,53E-10 |
| 210 | 2,14E-08 | 2,03E-08 |
| 211 | 6,68E-08 | 4,84E-07 |
| 212 | 3,24E-06 | 2,88E-06 |
| 213 | 7,28E-08 | 9,36E-08 |
| 214 | 2,67E-08 | 2,25E-08 |
| 215 | 1,74E-07 | 4,06E-07 |
| 216 | 2,22E-07 | 1,46E-07 |
| 217 | 8,62E-08 | 1,8E-07 |
| 218 | 8,91E-07 | 2,7E-07 |
| 219 | 1,29E-07 | 1,27E-06 |
| 220 | 2,21E-07 | 9,84E-07 |
| 221 | 9,44E-08 | 2,95E-08 |
| 222 | 3,24E-08 | 6,1E-08 |
| 223 | 7,46E-09 | 3,13E-09 |
| 224 | 1,16E-06 | 2,18E-06 |
| 225 | 3,51E-07 | 1,08E-06 |
| 226 | #НД | 7,52E-07 |
| 227 | #НД | 8,02E-07 |
| 228 | >3E-05 | #НД |
| 229 | 4,37E-07 | 1,64E-06 |
| 230 | 1,38E-06 | 2,18E-06 |

| | | |
|---|---|---|
| 231 | 1,61E-06 | 1,19E-06 |
| 233 | 2,55E-09 | 8,79E-10 |
| 234 | 1,5E-08 | 3,8E-09 |
| 235 | 4,13E-07 | 4,13E-07 |
| 237 | #НД | 7,5E-07 |
| 238 | #НД | 1,49E-07 |
| 239 | #НД | 3,14E-07 |
| 240 | #НД | 1,32E-06 |
| 241 | #НД | 1,19E-06 |
| 242 | #НД | 5,25E-07 |
| 243 | #НД | 1,12E-07 |
| 247 | #НД | 2,81E-09 |
| 250 | #НД | 2,46E-10 |
| 253 | #НД | 3,17E-08 |
| 267 | #НД | 4,38E-08 |
| 268 | #НД | 2,55E-10 |
| 269 | #НД | 1,82E-10 |
| 270 | #НД | 1,99E-10 |
| 271 | #НД | 3,08E-08 |
| 272 | #НД | 2,84E-10 |

Ці дані показують, що більшість цих сполук активні в клітинах і можуть індукувати залежне від дози зниження виживаності клітинних ліній H146 і Molt-4.

ПРИКЛАД E. Дослідження фармакодинаміки та регресу пухлини

Терапевтичні та фармакодинамічні ефекти in vivo малих молекул, націлених на Bcl-xL, визначали на моделі MOLT-4 Т-клітинного гострого лімфобластного лейкозу (T-ALL) за внутрішньовенного (в/в) введення. Сполуки, що тестувались, були приготовані у вигляді складу з 20 % гідроксипропіл-β-циклодекстрином / 25 мМ хлороводнем (HPBCD/HCl).

Матеріали і методи

Клітини MOLT-4 (ATCC № CRL-1582) культивували в RPMI, доповненому 10 % FBS. Клітини ресуспендували в 50 % матригелі (BD Biosciences), і 0,1 мл суспензії, що містить $5 \times 10^6$ клітин, підшкірно інокулювали в правий бік самиць мишей NOD SCID (Charles River). Щоб дослідити ефективність, після того як пухлини досягли відповідного обсягу, мишей рандомізували (8 тварин на групу), використовуючи програмне забезпечення Easy stat. Контрольний носій (HPBCD / HCl), сполуку Ррикладу 73 (3,75 або 7,5 мг/кг) або сполуку Прикладу 100 (3.75 мг/кг) вводили в/в (два рази на тиждень протягом 3 тижнів - Q3D6). Масу тіла мишей контролювали три рази на тиждень і розмір пухлини вимірювали, використовуючи електронний штангенциркуль. Об'єм пухлини оцінювали шляхом вимірювання мінімального та максимального діаметрів пухлини та підрахунку за формулою: (мінімальний діаметр)$^2$(максимальний діаметр)/2. У кінці циклу лікування (17 день) інгібування росту пухлини розраховували за формулою:

$$\left(1-\frac{\text{Середнє значення}(\text{TV на Dx у группі лікування})}{\text{Середнє значення}(\text{TV на Dx у контрольній групі})}\right)\times 100$$

Відповідь оцінювали в такий спосіб: CR (повна відповідь), якщо розмір пухлини становив ≤25 мм$^3$ принаймні для трьох послідовних вимірювань, PR (часткова відповідь), якщо розмір пухлини становив від 25 мм$^3$ до половини початкового розміру щонайменше для трьох послідовних вимірювань. Мишей умертвляли під час першого вимірювання, за якого об'єм пухлини перевищував 2000 мм$^3$, або за перших ознаках погіршення здоров'я тварин.

Щоб дослідити фармакодинаміку, після того як пухлини досягли відповідного об'єму, мишей рандомізували (3 тварин на групу), використовуючи програмне забезпечення Easy stat. Контрольний носій (HPBCD/HCl) або малі молекули, націлені на Bcl-xL, вводили в/в (один раз на добу - QD) у дозі 7,5 мг/кг. Зразки пухлин збирали через 6 годин після введення дози та лізували (10 мМ hepes pH 7,4, 142,5 мМ KCl, 5 мМ $MgCl_2$, 1 мм EDTA, 1 % NP40, коктейлі інгібіторів протеаз і фосфатаз - Calbiochem). Очищені лізати готували для імунодетекції розщеплених PARP і розщеплювальної каспази 3, використовуючи набір MSD apoptosis panel whole cell lysate kit (MSD), в 96-лункових планшетах відповідно до інструкцій виробника, і аналізували на приладі QuickPlex SQ 120. Зразки цільної крові аналізували на приладі Hematology Analyzer Coulter Ac * T diff (Beckman Coulter).

Всі експерименти проводилися відповідно до діючих французьких правил після схвалення

етичним комітетом дослідницького інституту Серв'є (IdRS). Мишей NOD SCID утримували відповідно до встановлених правил.

Результати

Ефективність сполуки Прикладу 73 і сполуки Прикладу 100 на MOLT-4 ксенотрансплантатах проілюстрована в Таблиці 5. Лікування починали через 12 днів після інокуляції пухлинними клітинами (середній розмір: 214 мм$^3$). Носій (HPBCD/HCl), сполуку Прикладу 73 (3.75 і 7.5 мг/кг) або сполуку Прикладу 100 (3,75 мг/кг) дозували в/в кожні 3 дні, виконуючи в цілому 6 введень.

На 17 день після початку лікування інгібування росту пухлини (%TGI)для сполуки Прикладу 73 становило 56,9 % при дозуванні 3,75 мг/кг і 83,3 % при дозуванні 7,5 мг/кг ($p<0,05$), як показано в Таблиці 5. У той самий момент часу %TGI, індуковане сполукою Прикладу 100 у дозуванні 3.75 мг/кг, становило 64,6 % ($p<0,05$).

Клінічно значущої втрати маси тіла в результаті лікування не спостерігали.

Таблиця 5

Інгібування росту пухлини MOLT-4 під час лікування сполукою Прикладу 73 (3,75 і 7,5 мг/кг, що вводиться в/в, Q3D6) або сполукою Прикладу 100 (3,75 мг/кг, що вводиться в/в, Q3D6)

| Сполука, що тестується | Доза (мг/кг) | %TGI (17 день) |
|---|---|---|
| Приклад 73 | 3,75 | 56,9* |
| Приклад 73 | 7,5 | 83,3* |
| Приклад 100 | 3,75 | 64,6* |

* p значення <0,05 в порівнянні з контрольною групою.

Вплив малих молекул, націлених на Bcl-xL, на індукцію апоптозу в пухлинних клітинах MOLT-4 і число циркулюючих тромбоцитів проілюстровано в Таблиці 6. Лікування починали через 12 днів після інокуляції пухлинними клітинами (середній розмір: 214 мм$^3$). Носій (HPBCD / HCl), сполуку Прикладу 74, Прикладу 76 і Прикладу 73 (7,5 мг/кг) дозували один раз в/в, а зразки збирали через 6 годин. Усі сполуки показали індукцію маркерів апоптозу, а саме розщеплених PARP (в 14,2 - 26,6-кратному інтервалі в порівнянні з контролем), і розщеплення розщеплювальною каспазою 3 (в 4,7 - 5,1-кратному інтервалі в порівнянні з контролем). Крім того, враховуючи добре описану роль Bcl-xL в регулюванні тривалості життя тромбоцитів, всі тестовані сполуки викликали значне зниження кількості тромбоцитів (до 2 - 4 % від контрольних значень).

Таблиця 6

Розщеплені PARP і розщеплювальна каспаза 3 в пухлинних клітинах і втрата тромбоцитів у самиць мишей NOD SCID з трансплантованими MOLT-4 через 6 годин після лікування зазначеними сполуками в дозуванні 7,5 мг/кг, що вводяться в/в.

| Сполука, що тестується | Доза (мг/кг) і спосіб | Момент часу (год.) | Розщеплені PARP (кратне збільшення в порівнянні з контролем) | Розщеплювальна каспаза 3 (кратне збільшення порівняно з контролем) | Кількість тромбоцитів (x10$^3$/мкл) | Тромбоцити, що залишились (в порівнянні з носієм), % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Приклад 74 | 7,5, в/в | 6 | 17,1 | 5,1 | 18 | 2 |
| Приклад 76 | 7,5, в/в | 6 | 14,2 | 4,9 | 40 | 3 |
| Приклад 73 | 7,5, в/в | 6 | 21,4 | 4,7 | 51 | 4 |

Як висновок, у цьому дослідженні показано, що малі молекули, націлені на Bcl-xL, які описані в Прикладах 73, 74, 76 і 100, є активними in vivo після внутрішньовенного введення. Спостерігали регрес пухлини, індукцію апоптозу в пухлинних клітинах і сильне скорочення числа циркулюючих тромбоцитів, що узгоджується з раніше описаною роллю Bcl-xL в контролі апоптозу і регуляції тривалості життя тромбоцитів [Youle і Strasser, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2008

Jan; 9(1): 47-59; Zhang та ін., Cell Death Differ. 2007 May; 14 (5): 943-51; Mason та ін., Cell 2007 Mar 23;128(6):1173-86]. Крім того, під час лікування ефективними дозами не спостерігалося клінічно значущої втрати маса тіла, а втрата тромбоцитів відновлювалася після припинення лікування (дані не наведені). Загалом, ці дані вказують на те, що існує допустимий терапевтичний інтервал для застосування цих малих молекул, націлених на Bcl-xL, для лікування раку.

ПРИКЛАД F. Фармакодинамічний профіль in vivo сполук формули (I)

Фармакокінетичний профіль сполук формули (I) оцінювали на гризунах (миші, щури) після введення п/о та/або в/в шляхом. Склад вибирали на підставі фізико-хімічних властивостей тестованого лікарського препарату, а також способу введення. Одноразову дозу лікарського препарату (<5 мг/кг), приготовлену в адаптованому складі, вводили тваринам в/в (болюс або 10 хвилинна інфузія) або п/о (шлунковий зонд) способом (3 тварин/спосіб). Зразки крові від кожної тварини (до 6 зразків/тварина) збирали протягом 24 год. після введення дози, і концентрації тестованого з'єднання в плазмі визначали за допомогою екстрагування з подальшим виконанням рідинної хроматографії в поєднанні з тандемним мас-спектрометричним детектуванням (РХ/МС-МС).

У деяких випадках, щоб визначити фармакокінетичний профіль сполук цього винаходу, у щурів породи Вістар використовували такий експериментальний протокол:

Лікарський засіб готували у вигляді препарату, що включає суміш поліетиленгліколь 300 / безводний етанол / NaCl 0.9 % (40/10/50 об./об./об.). Препарат вводили в/в способом самцям щурів породи Вістар (3 тварин) у дозі 0,75 мг/кг (10 хв інфузія, 5 мл/кг). Зразки крові відбирали у кожної тварини в такі моменти часу: завершення інфузії (10 хв), 0,5 год., 1 год., 3 год., 6 год. і 24 год. після введення дози. Концентрації тестованої сполуки в плазмі визначали за допомогою екстрагування з подальшою рідинною хроматографією в поєднанні з тандемним мас-спектрометричним детектуванням (РХ/МС-МС).

Нижня межа кількісного визначення становила 2,5 нг/мл.

Результати дозволяють ранжувати сполуки цього винаходу на основі їхньої концентрації в плазмі, константи швидкості виведення, кліренсу та об'єму розподілу з метою оцінки терапевтичного діапазону цих сполук у моделі на тваринах.

Перелік послідовностей

<110> Les Laboratoires Servier та Vernalis (R&D) Limited

<120> Похідні 3,6-діамінопіридазин-3-ілу, фармацевтичні композиції, які їх містять, та їхнє застосування як проапоптотичних засобів

<130> XLPAT1

<160> 5

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 19
<212> білок
<213> людина

<400> 1

Ala Arg Glu Ile Gly Ala Gln Leu Arg Arg Met Ala Asp Asp Leu Asn
1 5 10 15

Ala Gln Tyr

<210> 2

<211> 440
<212> білок
<213> людина

<400> 2

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Ile Glu Gly
210 215 220

Arg Gly Ile Pro Glu Phe Glu Phe Ser Gln Ser Asn Arg Glu Leu Val
225 230 235 240

Val Asp Phe Leu Ser Tyr Lys Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp Ser
245 250 255

Gln Phe Ser Asp Val Glu Glu Asn Arg Thr Glu Ala Pro Glu Gly Thr
260 265 270

Glu Ser Glu Met Glu Thr Pro Ser Ala Ile Asn Gly Asn Pro Ser Trp
275 280 285

His Leu Ala Asp Ser Pro Ala Val Asn Gly Ala Thr Gly His Ser Ser
290 295 300

Ser Leu Asp Ala Arg Glu Val Ile Pro Met Ala Ala Val Lys Gln Ala
305 310 315 320

Leu Arg Glu Ala Gly Asp Glu Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Arg Ala Phe
325 330 335

Ser Asp Leu Thr Ser Gln Leu His Ile Thr Pro Gly Thr Ala Tyr Gln
340 345 350

Ser Phe Glu Gln Val Val Asn Glu Leu Phe Arg Asp Gly Val Asn Trp
355 360 365

Gly Arg Ile Val Ala Phe Phe Ser Phe Gly Gly Ala Leu Cys Val Glu
370 375 380

Ser Val Asp Lys Glu Met Gln Val Leu Val Ser Arg Ile Ala Ala Trp
385 390 395 400

Met Ala Thr Tyr Leu Asn Asp His Leu Glu Pro Trp Ile Gln Glu Asn
405 410 415

Gly Gly Trp Asp Thr Phe Val Glu Leu Tyr Gly Asn Asn Ala Ala Ala
420 425 430

Glu Ser Arg Lys Gly Gln Glu Arg
435 440

<210> 3
<211> 249

<212> білок
<213> людина

<400> 3

Met His His His His His His His His Gly Ala Thr Gly Ser Thr Ala
1 5 10 15

Gly Ser Gly Thr Ala Gly Ser Thr Gly Ala Ser Gly Ala Ser Thr Gly
20 25 30

Gly Thr Gly Ala Thr His His His His His His His His Asp Asp Asp
35 40 45

Asp Lys Ser Pro Met Gly Ser Gln Ser Asn Arg Glu Leu Val Val Asp
50 55 60

Phe Leu Ser Tyr Lys Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp Ser Gln Phe
65 70 75 80

Ser Asp Val Glu Glu Asn Arg Thr Glu Ala Pro Glu Gly Thr Glu Ser
85 90 95

Glu Met Glu Thr Pro Ser Ala Ile Asn Gly Asn Pro Ser Trp His Leu
100 105 110

Ala Asp Ser Pro Ala Val Asn Gly Ala Thr Gly His Ser Ser Ser Leu
115 120 125

Asp Ala Arg Glu Val Ile Pro Met Ala Ala Val Lys Gln Ala Leu Arg
130 135 140

Glu Ala Gly Asp Glu Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Arg Ala Phe Ser Asp
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gln Leu His Ile Thr Pro Gly Thr Ala Tyr Gln Ser Phe
165 170 175

Glu Gln Val Val Asn Glu Leu Phe Arg Asp Gly Val Asn Trp Gly Arg
180 185 190

Ile Val Ala Phe Phe Ser Phe Gly Gly Ala Leu Cys Val Glu Ser Val
195 200 205

Asp Lys Glu Met Gln Val Leu Val Ser Arg Ile Ala Ala Trp Met Ala
210 215 220

Thr Tyr Leu Asn Asp His Leu Glu Pro Trp Ile Gln Glu Asn Gly Gly
225 230 235 240

Trp Asp Thr Phe Val Glu Leu Tyr Gly
245

<210> 4
<211> 21
<212> білок
<213> людина

<400> 4

Gln Trp Ala Arg Glu Ile Gly Ala Gln Leu Arg Arg Met Ala Asp Asp
1 5 10 15

Leu Asn Ala Gln Tyr
20

<210> 5
<211> 26
<212> білок
<213> людина

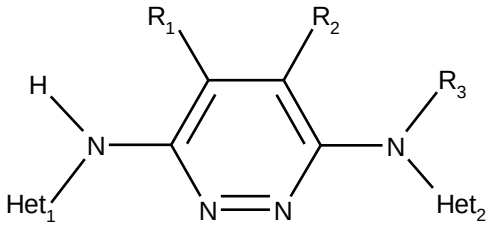
<400> 5

Asp Met Arg Pro Glu Ile Trp Ile Ala Gln Glu Leu Arg Arg Ile Gly
1 5 10 15

Asp Glu Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala Arg Arg
20 25

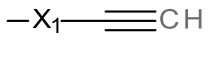
## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



, (I)

де:
$R_1$ і $R_2$ незалежно один від одного являють собою групу, вибрану з водню; лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкілу, необов'язково заміщеного гідроксильною або $C_1$-$C_6$алкоксигрупою; $C_3$-$C_6$циклоалкілу; трифторметилу; лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкіленгетероциклоалкілу, де гетероциклоалкільна група необов'язково заміщена лінійною або розгалуженою $C_1$-$C_6$алкільною групою;
або $R_1$ і $R_2$ разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють $C_3$-$C_6$циклоалкіленову групу,
$R_3$ являє собою групу, вибрану з водню; $C_3$-$C_6$циклоалкілу; лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкілу; $-X_1-NR_aR_b$; $-X_1-N^+R_aR_bR_c$; $-X_1-O-R_c$; $-X_1-COOR_c$; $-X_1-PO(OH)_2$; $-X_1-SO_2(OH)$; $-X_1-N_3$ і



,

$R_a$ і $R_b$ незалежно один від одного являють собою групу, вибрану з водню; гетероциклоалкілу; лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкілу, необов'язково заміщеного однією або двома гідроксильними групами; $C_1$-$C_6$алкілен-$SO_2OH$; $C_1$-$C_6$алкілен-$SO_2O^-$; $C_1$-$C_6$алкілен-COOH; $C_1$-$C_6$алкілен-$PO(OH)_2$; $C_1$-$C_6$алкілен-$NR_dR_e$; $C_1$-$C_6$алкілен-$N^+R_dR_eR_f$; або

$R_a$ і $R_b$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють цикл $B_1$; або

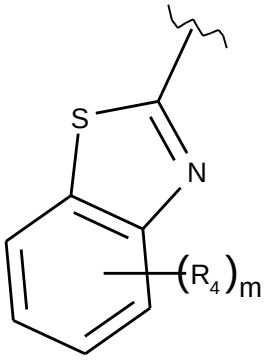
$R_a$, $R_b$ і $R_c$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють містковий $C_3$-$C_8$гетероциклоалкіл;

$R_c$, $R_d$, $R_e$, $R_f$ незалежно один від одного являють собою водень або лінійну або розгалужену $C_1$-$C_6$алкільну групу; або

$R_d$ і $R_e$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють цикл $B_2$; або

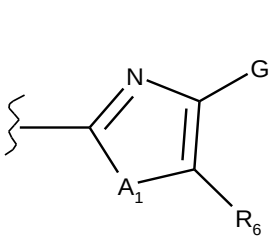
$R_d$, $R_e$ і $R_f$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють містковий $C_3$-$C_8$гетероциклоалкіл;

$Het_1$ являє собою таку групу:

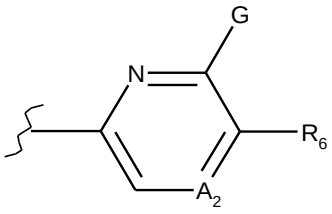


,

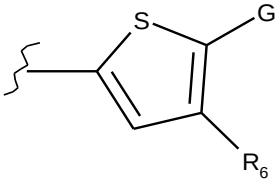
$Het_2$ являє собою групу, вибрану з:



,



,



,

$A_1$ являє собою S,

$A_2$ являє собою CH,

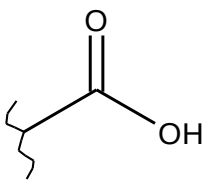
G вибирають із групи, що складається з:

$-C(O)OR_{G3}$, $-C(O)NR_{G1}R_{G2}$, $-C(O)R_{G2}$, $-NR_{G1}C(O)R_{G2}$, де:

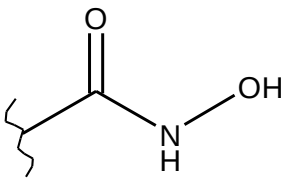
$R_{G1}$ і $R_{G2}$ у кожному випадку, кожен незалежно, вибирають із групи, що складається з водню, $C_1$-$C_6$алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами галогену, $C_2$-$C_6$алкенілу, $C_2$-$C_6$алкінілу, $C_3$-$C_6$циклоалкілу, фенілу і $(CH_2)_{1-4}$-фенілу;

$R_{G3}$ вибирають із групи, що складається з $C_1$-$C_6$алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами галогену, $C_2$-$C_6$алкенілу, $C_2$-$C_6$алкінілу, $C_3$-$C_6$циклоалкілу, фенілу і $(CH_2)_{1-4}$-фенілу; або

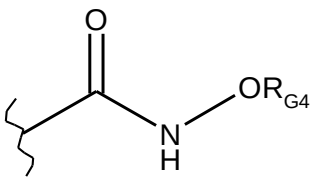
$R_{G1}$ і $R_{G2}$, разом з атомом, до якого кожен з них приєднаний, об'єднані з утворенням $C_3$-$C_8$гетероциклоалкілу; або, як альтернатива, G вибирають із групи, що складається з:



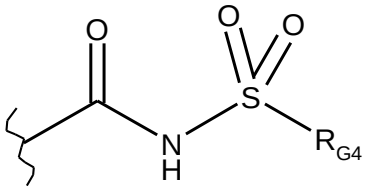
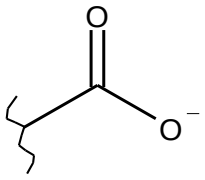
,



,



,

де $R_{G4}$ вибирають із $C_1$-$C_6$алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами галогену, $C_2$-$C_6$алкенілу, $C_2$-$C_6$алкінілу і $C_3$-$C_6$циклоалкілу,

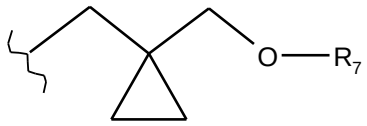
$R_4$ являє собою водень, атом фтору, хлору або брому, метильну, гідроксильну або метоксигрупу,

$R_6$ являє собою групу, вибрану з:

водню;

-$C_2$-$C_6$алкенілу;

-$X_2$-O-$R_7$;



-$X_2$-$NSO_2$-$R_7$;

-C=C($R_9$)-$Y_1$-O-$R_7$;

$C_3$-$C_6$циклоалкілу;

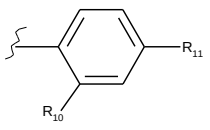
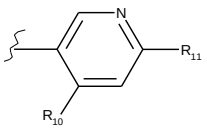
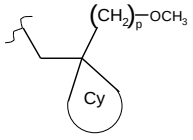
$C_3$-$C_6$гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного гідроксильною групою;

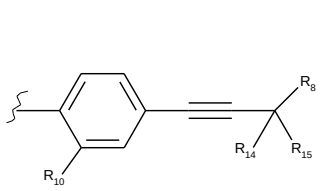
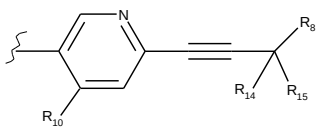
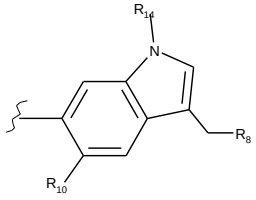
$C_3$-$C_6$циклоалкілен-$Y_2$-$R_7$;

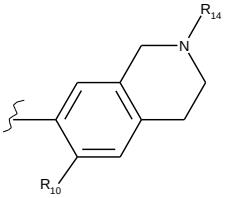
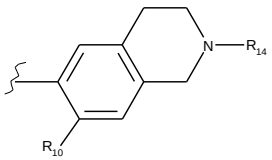
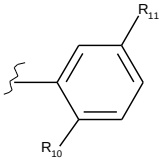
групи $C_3$-$C_6$гетероциклоалкілен-$Y_2$-$R_7$,

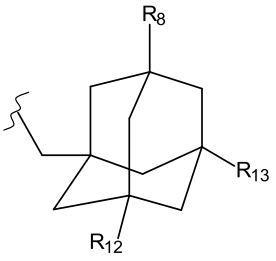
групи гетероарилен-$R_7$, необов'язково заміщеної лінійною або розгалуженою $C_1$-$C_6$алкільною групою,

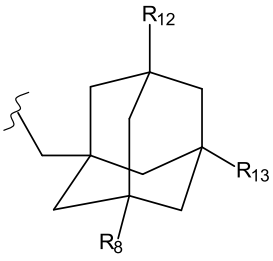
$R_7$ являє собою групу, вибрану з: лінійної або розгалуженої $C_1$-$C_6$алкільної групи; ($C_3$-$C_6$)циклоалкілен-$R_8$; або:

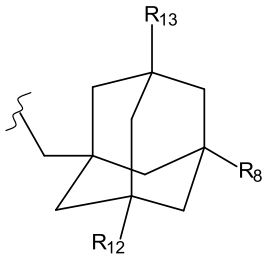






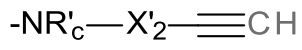
,


,


,

де Cy являє собою $C_3$-$C_8$циклоалкіл,

$R_8$ являє собою групу, вибрану з водню; лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкілу, -NR'$_a$R'$_b$; -NR'$_a$-CO-OR'$_c$; -NR'$_a$-CO-R'$_c$; -N+R'$_a$R'$_b$R'$_c$; -O-R'$_c$; -NH-X'$_2$-N+R'$_a$R'$_b$R'$_c$; -O-X'$_2$-NR'$_a$R'$_b$, -X'$_2$-NR'$_a$R'$_b$, -NR'$_c$-X'$_2$-$N_3$ і



,

$R_9$ являє собою групу, вибрану з лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкілу, трифторметилу, гідроксилу, галогену, $C_1$-$C_6$алкокси,

$R_{10}$ являє собою групу, вибрану з водню, фтору, хлору, брому, -$CF_3$ і метилу,

$R_{11}$ являє собою групу, вибрану з водню, $C_1$-$C_3$алкілен-$R_8$, -O-$C_1$-$C_3$алкілен-$R_8$, -CO-$NR_hR_i$ і -CH=CH-$C_1$-$C_4$алкілен-$NR_hR_i$, -CH=CH-CHO, $C_3$-$C_8$циклоалкілен-$CH_2$-$R_8$, $C_3$-$C_8$гетероциклоалкілен-$CH_2$-$R_8$,

$R_{12}$ і $R_{13}$ незалежно один від одного являють собою атом водню або метильну групу,

$R_{14}$ і $R_{15}$ незалежно один від одного являють собою водень або метильну групу, або

$R_{14}$ і $R_{15}$ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклогексил,

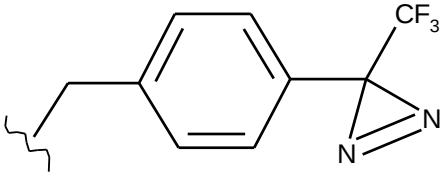
$R_h$ і $R_i$ незалежно один від одного являють собою водень або лінійну або розгалужену $C_1$-$C_6$алкільну групу,

$X_1$ і $X_2$ незалежно один від одного являють собою лінійну або розгалужену $C_1$-$C_6$алкіленову групу, необов'язково заміщену однією або двома групами, вибраними з трифторметилу, гідроксилу, галогену, $C_1$-$C_6$алкокси,

X'$_2$ являє собою лінійний або розгалужений $C_1$-$C_6$алкілен,

R'$_a$ і R'$_b$ незалежно один від одного являють собою групу, вибрану з водню; гетероциклоалкілу; -$SO_2$-фенілу, де феніл може заміщатися лінійним або розгалуженим $C_1$-$C_6$алкілом; лінійний або розгалужений $C_1$-$C_6$алкіл, необов'язково заміщений однією або двома гідроксильними або $C_1$-$C_6$алкоксигрупами; $C_1$-$C_6$алкілен-$SO_2$OH; $C_1$-$C_6$алкілен-$SO_2$O-; $C_1$-$C_6$алкілен-COOH; $C_1$-$C_6$алкілен-PO(OH)$_2$; $C_1$-$C_6$алкілен-NR'$_d$R'$_e$; $C_1$-$C_6$алкілен-N+R'$_d$R'$_e$R'$_f$; $C_1$-$C_6$алкілен-O-$C_1$-$C_6$алкілен-OH; $C_1$-$C_6$алкіленфенілу, де феніл може заміщатися гідроксильною або $C_1$-$C_6$алкоксигрупою;

групи:



,

або

R'$_a$ і R'$_b$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють цикл $B_3$, або

R'$_a$, R'$_b$ і R'$_c$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють містковий $C_3$-$C_8$гетероциклоалкіл,

R'$_c$, R'$_d$, R'$_e$, R'$_f$ незалежно один від одного являють собою водень або лінійну, або розгалужену $C_1$-$C_6$алкільну групу,

або R'$_d$ і R'$_e$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють цикл $B_4$,

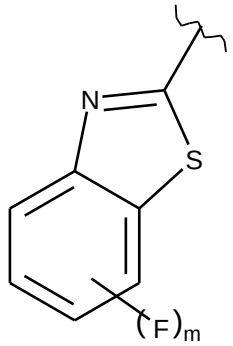
або R'$_d$, R'$_e$ і R'$_f$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють містковий $C_3$-$C_8$гетероциклоалкіл,

$Y_1$ являє собою лінійний або розгалужений $C_1$-$C_4$алкілен,

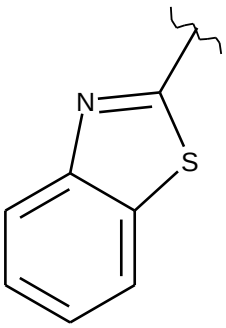
$Y_2$ являє собою зв'язок, -O-, -O-$CH_2$-, -O-CO-, -O-$SO_2$-, -$CH_2$-, -$CH_2$-O, -$CH_2$-CO-, -$CH_2$-$SO_2$-, -$C_2H_5$-, -CO-, -CO-O-, -CO-$CH_2$-, -CO-NH-$CH_2$-, -$SO_2$-, -$SO_2$-$CH_2$-, -NH-CO-, -NH-$SO_2$-,

m=0, 1 або 2,
p=1, 2, 3 або 4,
$B_1$, $B_2$, $B_3$ і $B_4$ незалежно один від одного являють собою $C_3$-$C_8$гетероциклічну групу, яка: (i) може являти собою моно- або біциклічну групу, де біциклічна група включає конденсовану, місткову або спірокільцеву систему, (ii) може містити, додатково до атома азоту, один або два гетероатоми, незалежно вибраних із кисню, сірки та азоту, (iii) може заміщатися однією або двома групами, вибраними з: фтору, брому, хлору, лінійного або розгалуженого $C_1$-$C_6$алкілу, гідроксилу, -$NH_2$, оксо або піперидинілу,
їхні енантіомери та діастереоізомери та їхні солі приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

2. Сполука за п. 1, де $Het_1$ являє собою:




або

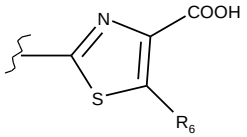



.

3. Сполука за п. 1 або 2, де $R_1$ являє собою метильну групу і $R_2$ являє собою атом водню.
4. Сполука за п. 1 або 2, де кожен з $R_1$ і $R_2$ являє собою метильну групу або атом водню.
5. Сполука за п. 1 або 2, де $R_1$ або $R_2$ являє собою лінійний або розгалужений $C_1$-$C_6$алкіл, необов'язково заміщений гідроксильною або $C_1$-$C_6$алкоксигрупою.
6. Сполука за п. 5, де $R_1$ або $R_2$ являє собою групу вибрану з метилу, метоксиметилу, гідроксиметилу, етилу та проп-2-ілу.
7. Сполука за п. 1 або 2, де $R_1$ або $R_2$ являє собою $C_3$-$C_6$циклоалкіл.
8. Сполука за п. 7, де $R_1$ або $R_2$ являє собою циклопропільну групу.
9. Сполука за п. 1 або 2, де $R_1$ являє собою трифторметильну групу.
10. Сполука за п. 1 або 2, де $R_2$ являє собою лінійну або розгалужену $C_1$-$C_6$алкіленгетероциклоалкільну групу.
11. Сполука за п. 10, де $R_2$ являє собою (4-метилпіперазин-1-іл)пропільну групу.
12. Сполука за п. 1 або 2, де $R_1$ і $R_2$ разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклогексенову або циклопентенову групу.
13. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, де $R_3$ являє собою атом водню або метильну групу.
14. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, де $R_3$ являє собою -$X_1$-$PO(OH)_2$, -$X_1$-$SO_2(OH)$, -$X_1$-$NR_aR_b$; -$X_1$-$N^+R_aR_bR_c$, де $R_a$ або $R_b$, або обидва з них, являють собою групу, вибрану з $C_1$-$C_6$алкілен-$SO_2OH$, $C_1$-$C_6$алкілен-$SO_2O$- і $C_1$-$C_6$алкілен-$PO(OH)_2$.
15. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, де $R_8$ являє собою -$NR'_aR'_b$; -$N^+R'_aR'_bR'_c$; -NH-$X'_2$-$N^+R'_aR'_bR'_c$, де $R'_a$ і $R'_b$, або обидва з них, являють собою групу, вибрану з $C_1$-$C_6$алкілен-$SO_2OH$ і $C_1$-$C_6$алкілен-$PO(OH)_2$.
16. Сполука за пп. 1-12, де $R_3$ являє собою групу, вибрану з етилу, пропілу; 2-метоксіетилу, 2-(морфолін-4-іл)етилу, 3-(морфолін-4-іл)пропілу, 3-діетиламінопропілу, 3-метоксипропілу, 3-гідроксипропілу, 3,4-дигідроксибутилу, 4-метокси-3-гідроксибутилу, 4-гідрокси-3-метоксибутилу, 2,3-дигідроксипропілу, 4,5-дигідроксипентилу, 4-гідроксибутилу, 3-гідрокси-2-морфолінопропілу, 5-гідрокси-4-метоксипентилу, 5-морфоліно-4-гідроксипентилу, 3-гідрокси-2-метоксипропилу, 5-[2-(диметиламіно)етилметиламіно]-4-гідроксипентилу, 5-гідроксипентилу, 5-метокси-4-гідроксипентилу, 5-(диметиламіно)-4-гідроксипентилу, 4-гідрокси-5-(триметиламоніо)пентилу, 5-[3-сульфонатпропілдиметиламоніо]-4-гідроксипентилу, 4-гідрокси-5-(метиламіно)пентилу, 3-карбоксипропілу, 5-[метил(4-піперидил)аміно]пентилу, 5-(2-морфоліноетиламіно)пентилу, 5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно)пентилу, 4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно)бутилу, 4-гідрокси-5-[метил-[2-(метиламіно)етил]аміно]пентилу, 5-[2-(діетиламіно)етиламіно]-4-гідроксипентилу, 5-(4-аміно-1-піперидил)-4-гідроксипентилу, 4-гідрокси-5-піперазин-1-ілпентилу, 5-[2-(1-піперидил)етиламіно]пентилу, 4-(4-аміно-1-піперидил)бутилу, 4-[2-(діетиламіно)етиламіно]бутилу, 5-(4-аміно-1-піперидил)пентилу, 4-[метил-[2-

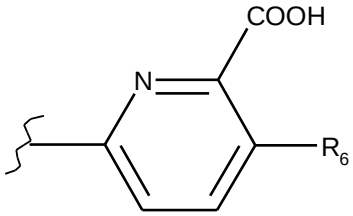
(метиламіно)етил]аміно]бутилу, 4-(2-морфоліноетиламіно)бутилу, 4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно)бутилу, 4-[(1-метил-4-піперидил)аміно]бутилу, 5-[2-(діетиламіно)етиламіно]пентилу, 4-піперазин-1-ілбутилу, 4-(метиламіно)бутилу, 5-піперазин-1-ілпентилу, 5-[метил-[2-(метиламіно)етилу, 5-амінопентилу, 4-амінобутилу, 5-(метиламіно)пентилу, 5-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіламіно]пентилу, 4-гідрокси-5-[метил(2-фосфоноетил)аміно]пентилу, 6-(диметиламіно)гексилу, 3-(диметиламіно)пропілу, 2-(триметиламоніо)етилу, 3-(триметиламоніо)пропілу, 2-(диметиламіно)етилу, 4-(диметиламіно)бутилу, 5-[3-сульфонатпропілдиметиламоніо]пентилу, 4-(триметиламоніо)бутилу, 4-гідрокси-5-хінуклідин-1-ій-1-ілпентилу, 4-гідроксі-5-(1-аза-4-азоніюбіцикло[2.2.2]октан-4-іл)пентилу, 4-гідрокси-5-(4-метилморфолін-4-ій-4-іл)пентилу, 5-(триметиламоніо)пентилу, 4-гідрокси-5-(1-метилпіперидин-1-ій-1-іл)пентилу, 5-(1,4-диметилпіперазин-1-ій-1-іл)-4-гідроксипентилу, 6-(триметиламоніо)гексилу, 5-[3-гідроксипропіл(диметил)амоніо]пентилу, 5-[2-гідроксіетил(диметил)амоніо]пентилу, 5-[карбоксиметил(диметил)амоніо]пентилу, 5-[карбоксиметил(диметил)амоніо]пентилу, 3-фосфонопропілу, 3-[3-сульфонатпропілдиметиламоніо]пропілу, 3-сульфопропілу, 4-сульфобутилу, 4-фосфонобутилу, 4-карбоксибутилу, 3-амінопропілу, 3-азидопропілу, пент-4-ін-1-ілу, 4-амінобутилу, 4-азидобутилу, гекс-5-ин-1-ілу, 5-азидопентилу.

17. Сполука за будь-яким із пп. 1-16, де $Het_2$ являє собою:




.

18. Сполука за будь-яким із пп. 1-16, де $Het_2$ являє собою:

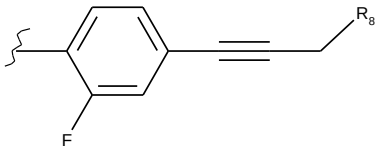



.

19. Сполука за п. 17 або 18, де $R_6$ являє собою атом водню.

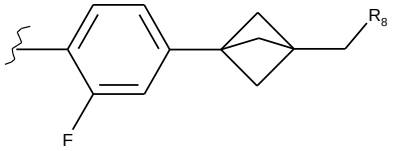
20. Сполука за п. 17, де $R_6$ являє собою групу $-X_2-O-R_7$, де $X_2$ означає пропіленову групу.

21. Сполука за п. 20, де $R_7$ являє собою таку групу:



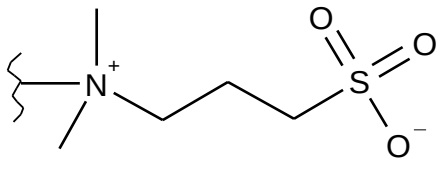
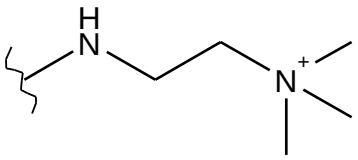

.

22. Сполука за п. 20, де $R_7$ являє собою таку групу:



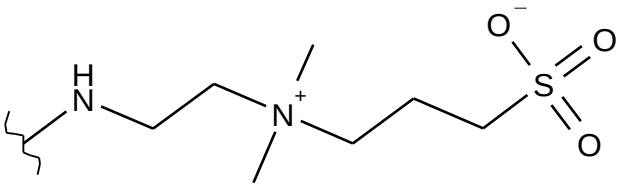

.

23. Сполука за п. 21 або 22, де $R_8$ являє собою групу, вибрану з диметиламіно, метиламіно, метилетиламіно, діетиламіно, метил[2-(метиламіно)етил]аміно, (2-гідроксіетил)(метил)аміно, 4-морфолінілу, піролідин-1-ілу, 1-піперидилу, [(трет-бутокси)карбоніл](метил)аміно, гідроксилу, біс(3-сульфопропіл)аміно, 3-сульфопропіламіно, метил(3-сульфопропіл)аміно, метил(п-толілсульфоніл)аміно, (4-метоксифеніл)метилметиламіно, 2-(диметиламіно)етиламіно і:

,

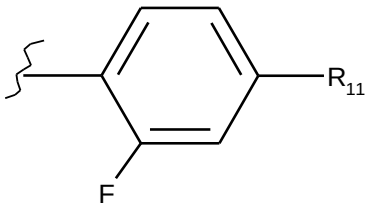
,



.

24. Сполука за п. 21 або 22, де $R_8$ являє собою групу, вибрану з: 3-піперазин-1-ілу, 4-метилпіперазин-1-ілу, 3-гідроксипропіл(метил)аміно, [(3S)-3,4-дигідроксибутил]-метиламіно, 3-гідроксипропіламіно, [(3S)-3,4-дигідроксибутил]аміно, 4-гідроксибутил(метил)аміно, [(3R)-3,4-дигідроксибутил]-метиламіно, 4-гідроксибутиламіно, [(3R)-3,4-дигідроксибутил]аміно.

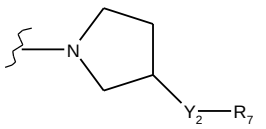
25. Сполука за п. 20, де $R_7$ являє собою:



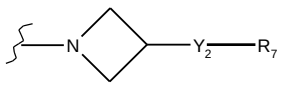
,

де $R_{11}$ вибирають із диметилкарбамоїлу, 3-(диметиламіно)пропілу, 3-(метиламіно)пропілу, 3-(метиламіно)пропілу.

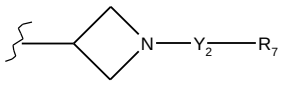
26. Сполука за п. 17, де $R_6$ являє собою групу $C_3$-$C_6$гетероциклоалкілен-$Y_2$-$R_7$, де гетероциклоалкіленову групу вибирають з:



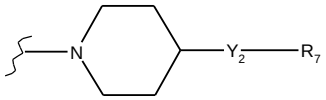
,



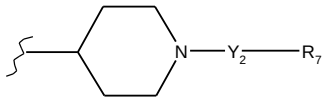
,



,



,



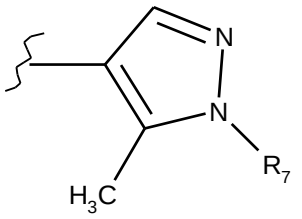
.

27. Сполука за п. 26, де $R_7$ вибирають з метилу, метилетилу, трет-бутилу, 2-метилпропілу та фенілу.

28. Сполука за п. 27, де $R_7$ являє собою феніл.

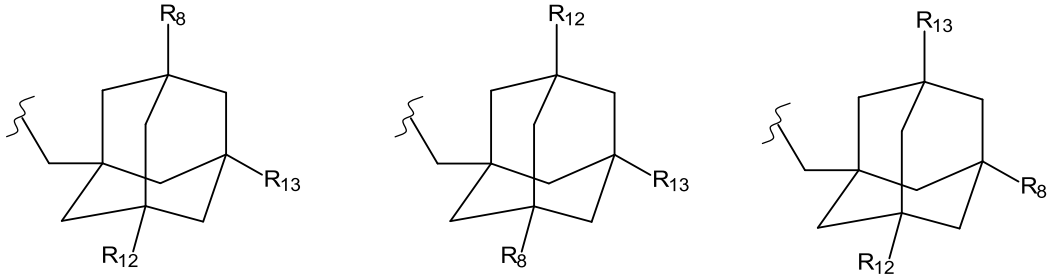
29. Сполука за п. 17 або 18, де $R_6$ являє собою-C=C($R_9$)-$Y_1$-O-$R_7$, де $Y_1$ означає метиленову групу.

30. Сполука за п. 17 або 18, де $R_6$ являє собою:



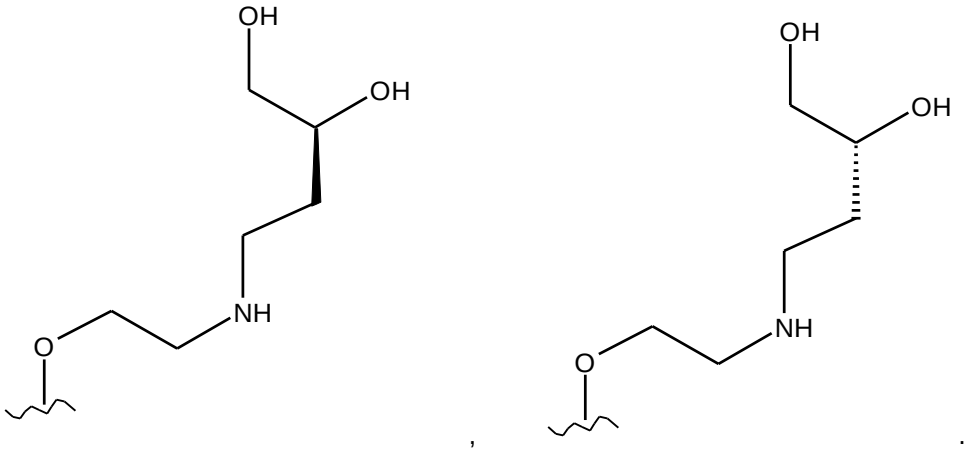

.

31. Сполука за п. 30, де $R_7$ являє собою групу, вибрану з:



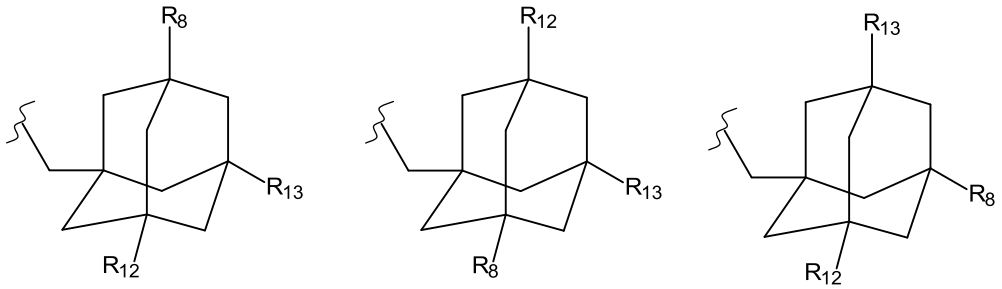

, , ,

де $R_8$ являє собою групу, що вибирають із водню, 2-(метиламіно)етокси та:




, .

32. Сполука за п. 30, де $R_7$ являє собою групу, вибрану з:




, , ,

де $R_8$ являє собою групу, що вибирають із 2-(диметиламіно)етокси, 2-[(2-сульфоетил)аміно]етокси, 2-[метил(2-сульфоетил)аміно]етокси, 2-(3-гідроксипропіламіно)етокси, 2-(3-метоксипропіламіно)етокси, 2-морфоліноетокси, 2-(2-карбоксіетиламіно)етокси, 2-[(3-гідроксифеніл)метиламіно]етокси, 2-(метиламіно)етокси, 2-піролідин-1-ілетокси, 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси, 2-(4-гідроксибутиламіно)етокси, 2-піперазин-1-ілетокси, 2-[3-гідроксипропіл(метил)аміно]етокси, 2-[4-гідроксибутил(метил)аміно]етокси; 2-[[3-гідрокси-2-(гідроксиметил)пропіл]аміно]етокси; 2-[біс(3-гідроксипропіл)аміно]етокси.

33. Сполука за п. 1, яку вибирають з такої групи сполук:
2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(4-гідроксибутил)аміно)-5-(3-{2-фтор-4-

[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]фенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]фенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3,4-дигідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідрокси-4-метоксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(2,3,-дигідроксипропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4,5-дигідроксипентил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3,4-дигідроксибутил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідроксипропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-(триметиламоніо)пентил]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат,
3-[[5-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-карбокси-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-2-іл]аміно]-2-гідроксипентил]-диметиламоніо]пропан-1-сульфонат,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідроксибутил)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-[метил(3-сульфопропіл)аміно]проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1Н-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
5-{1-[(адамантан-1-іл)метил]-5-метил-1Н-піразол-4-іл}-2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-циклопропілпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-(діетиламіно)етиламіно]-4-гідроксипентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(4-гідрокси-5-піперазин-1-ілпентил)аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[(2S)-3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}-2-метилпропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
2-[4-амінобутил-[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-[5-амінопентил-[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)бут-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-(триметиламоніо)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат,
3-[2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-4-карбокситіазол-5-іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-ініламіно]етилдиметиламоніо]пропан-1-сульфонат,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-гідрокси-5-(4-метилморфолін-4-ій-4-іл)пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат,
2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-4-карбокситіазол-5-іл]пропокси]-3-фторфеніл]проп-2-ініламіно]етилтриметиламоній,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[6-(триметиламоніо)гексил]аміно]-5-[3-

[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]тіазол-4-карбоксилат,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[2-гідроксіетил(диметил)амоніо]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[5-[карбоксиметил(диметил)амоніо]пентил]аміно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбоксилат,
3-[[5-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-[4-карбокси-5-[3-[2-фтор-4-[(E)-3-оксопроп-1-еніл]феноксі]пропіл]тіазол-2-іл]аміно]-2-гідроксипентил]-диметиламоніо]пропан-1-сульфонат,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-феноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[1-[(диметиламіно)метил]-3-біцикло[1.1.1]пентаніл]феноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-фосфонопропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-карбоксипропіл)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-фосфонопропіл)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(3-сульфопропіл)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(4-сульфобутил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(4-фосфонобутил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(4-карбоксибутил)аміно)-5-(3-{4-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
2-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(пент-4-ін-1-іл)аміно]-5-(3-{2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл]феноксі}пропіл)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{3-[2-фтор-4-(3-{метил[2-(метиламіно)етил]аміно}проп-1-ін-1-іл)феноксі]пропіл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-[3-(2-фтор-4-{3-[(2-гідроксіетил)(метил)аміно]проп-1-ін-1-іл}феноксі)пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
2-({6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно)-5-{3-[2-фтор-4-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)феноксі]пропіл}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
2-[5-азидопентил-[6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл]аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]феноксі]пропіл]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота,
їхні енантіомери та діастереоізомери та їхні солі приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

34. Сполука за п. 1, яку вибирають з такої групи сполук:
6-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно]-3-[1-({3-[2-(диметиламіно)етокси]-5,7-диметиладамантан-1-іл}метил)-5-метил-1H-піразол-4-ил]піридин-2-карбонова кислота,
6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3-[2-(3-гідроксипропіламіно)етокси]-5,7-диметил-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота,
6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3-[2-(3-метоксипропіламіно)етокси]-5,7-диметил-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота,
6-[{6-[(1,3-бензотіазол-2-іл)аміно]-5-метилпіридазин-3-іл}(метил)аміно]-3-(1-{[3-(2-{[(3S)-3,4-дигідроксибутил]аміно}етокси)-5,7-диметиладамантан-1-іл]метил}-5-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-карбонова кислота,
6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3,5-диметил-7-(2-морфоліноетокси)-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота,
6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3-[2-(2-карбоксіетиламіно)етокси]-5,7-диметил-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота,
6-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-3-[1-[[3-[2-[(3-гідроксифеніл)метиламіно]етокси]-5,7-диметил-1-адамантіл]метил]-5-метилпіразол-4-іл]піридин-

2-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[4-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]-2-фторфенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-(3-гідроксипропіл)аміно]-5-[3-[2-фтор-4-[3-(метиламіно)проп-1-ініл]фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
2-[[6-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-5-метилпіридазин-3-іл]-метиламіно]-5-[3-[2-фтор-4-(3-піролідин-1-ілпроп-1-ініл)фенокси]пропіл]тіазол-4-карбонова кислота,
їхні енантіомери та діастереоізомери та їхні солі приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

35. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-34 або її сіль приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, в комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними наповнювачами.

36. Фармацевтична композиція за п. 35 для застосування як проапоптотичного засобу.

37. Фармацевтична композиція за п. 35 для застосування в лікуванні злоякісних новоутворень, аутоімунних захворювань або захворювань імунної системи.

38. Фармацевтична композиція за п. 37, де злоякісне новоутворення являє собою гематологічну злоякісну пухлину або солідну пухлину.

39. Фармацевтична композиція за п. 38, де гематологічна злоякісна пухлина являє собою мієлому, зокрема множинну мієлому, лімфому, зокрема неходжкінську лімфому (NHL), або лейкоз, зокрема хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз (T-ALL), В-клітинний гострий лімфобластний лейкоз (B-ALL) і гострий мієлоцитарний лейкоз (AML).

40. Фармацевтична композиція за п. 38, де солідну пухлину вибирають з раку сечового міхура, головного мозку, молочної залози, матки, стравоходу та печінки, колоректального раку, раку нирки, меланоми, раку яєчників, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози і раку легенів.

41. Сполука за будь-яким з пп. 1-34 або її сіль приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою для застосування в лікуванні злоякісного новоутворення, вибраного з мієломи, лімфоми, або лейкозу, раку сечового міхура, головного мозку, молочної залози, матки, стравоходу і печінки, колоректального раку, раку нирки, меланоми, раку яєчників, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози і раку легенів.

42. Комбінація сполуки за будь-яким із пп. 1-34 з протипухлинним засобом, вибраним із генотоксичних засобів, мітотичних отрут, антиметаболітів, інгібіторів протеасом, інгібіторів кіназ і антитіл.

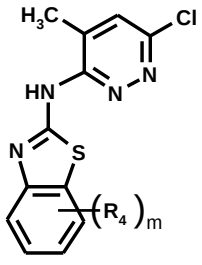
43. Фармацевтична композиція, яка містить комбінацію за п. 42 у поєднанні з одним або декількома фармацевтично прийнятними наповнювачами.

44. Комбінація за п. 42 для застосування в лікуванні злоякісних новоутворень.

45. Сполука за будь-яким із пп. 1-34 для застосування в лікуванні злоякісних новоутворень, що вимагають проведення радіотерапії.

46. Фармацевтична композиція за п. 35 для застосування в лікуванні захворювань або станів, що характеризуються надмірною або дерегульованою активністю тромбоцитів.

47. Проміжна сполука синтезу, яка являє собою:




,

де $R_4$ і m є такими, як визначено за п. 1.

48. Проміжна сполука синтезу за п. 47, де $R_4$ являє собою атом водню.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ – 42, 01601