

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201891562 (13) A2

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2018.12.28(22) Дата подачи заявки  
2015.10.30

(51) Int. Cl. C07D 417/06 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 487/08 (2006.01)  
C07D 277/56 (2006.01)  
A61K 31/427 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)  
A61P 17/06 (2006.01)  
A61P 19/02 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ТРИФТОРМЕТИЛОВЫЕ СПИРТЫ КАК МОДУЛЯТОРЫ ROR $\gamma$ t

(31) 62/072,563

(32) 2014.10.30

(33) US

(62) 201790942; 2015.10.30

(71) Заявитель:

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

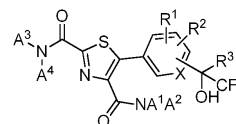
(72) Изобретатель:

Венкатесан Харихаран, Танис  
Вирджиния (US), Кинцель Олаф,  
Геге Кристиан, Штенек Кристоф,  
Клейман Геральд, Хоффманн Томас  
(DE), Голдберг Стивен, Сюэ Сяохуа,  
Фурье Анн М. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение содержит соединения формулы I



где X, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> определены в спецификации. Настоящее изобретение также содержит способ лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, причем указанный синдром, расстройство или заболевание представляет собой ревматоидный артрит или псориаз. Настоящее изобретение также содержит способ модулирования активности ROR $\gamma$ t у млекопитающего путем введения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.1 формулы изобретения.

A2

201891562

201891562

A2

**ТРИФТОРМЕТИЛОВЫЕ СПИРТЫ КАК МОДУЛЯТОРЫ ROR $\gamma$ t**

## ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к замещенным соединениям тиазола, которые представляют собой модуляторы ядерного рецептора ROR $\gamma$ t, фармацевтическим композициям и способам их применения. Более конкретно, модуляторы ROR $\gamma$ t подходят для предотвращения, лечения или облегчения воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, опосредованного ROR $\gamma$ t.

## ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Связанный с ретиноевой кислотой ядерный рецептор гамма t (ROR $\gamma$ t) представляет собой ядерный рецептор, который экспрессируется исключительно в клетках иммунной системы и является ключевым транскрипционным фактором, который направляет дифференцировку клеток Th17. Клетки Th17 представляют собой субпопуляцию Т-клеток CD4+, на поверхности которых экспрессируется CCR6, опосредующий их миграцию в зоны воспаления, и зависимость от стимуляции IL-23 через рецептор IL-23 для обеспечения их жизнедеятельности и размножения. Клетки Th17 продуцируют несколько провоспалительных цитокинов, включая IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22 (Korn, T., E. Bettelli, et al. (2009). IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 27: 485-517), которые стимулируют в клетках тканей продукцию набора воспалительных хемокинов, цитокинов и металлопротеаз, а также способствуют рекрутингу гранулоцитов (Kolls, J. K. and A. Linden (2004). Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 21(4): 467-76; Stamp, L. K., M. J. James, et al. (2004). Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis. *Immunol Cell Biol* 82(1): 1-9). Было показано, что клетки Th17 являются основной патогенной популяцией в нескольких моделях аутоиммунного воспаления, включая индуцируемый коллагеном артрит (CIA) и экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (EAE) (Dong, C. (2006). Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells. *Nat Rev Immunol* 6(4): 329-

33; McKenzie, B. S., R. A. Kastelein, et al. (2006). Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 27(1): 17-23). Мыши с дефицитом по ROR $\gamma$ t являются здоровыми и размножаются нормально, однако было показано, что у них нарушена дифференцировка клеток Th17 *in vitro*, существенно уменьшена популяция клеток Th17 *in vivo* и снижена предрасположенность к ЕАЕ (Ivanov, II, B. S. McKenzie, et al. (2006). The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$  directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell* 126(6): 1121-33). Мыши с дефицитом IL-23, цитокина, необходимого для выживания клеток Th17, неспособны к продуцированию клеток Th17 и устойчивы к ЕАЕ, СИА и воспалительному заболеванию кишечника (ВЗК) (Cua, D. J., J. Sherlock, et al. (2003). Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 421(6924): 744-8; Langrish, C. L., Y. Chen, et al. (2005). IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 201(2): 233-40; Yen, D., J. Cheung, et al. (2006). IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 116(5): 1310-6). В соответствии с этими результатами моноклональные антитела, специфичные к IL-23, блокируют развитие псориазоподобного воспаления в модели заболевания на мышах (Tonel, G., C. Conrad, et al. Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis. *J Immunol* 185(10): 5688-91).

У людей ряд наблюдений подтверждает роль сигнального пути IL-23/Th17 в патогенезе воспалительных заболеваний. IL-17, основной цитокин, продуцируемый клетками Th17, имеет повышенный уровень экспрессии при различных аллергических и аутоиммунных заболеваниях (Barczyk, A., W. Pierzchala, et al. (2003). Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine. *Respir Med* 97(6): 726-33; Fujino, S., A. Andoh, et al. (2003). Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 52(1): 65-70; Lock, C., G. Hermans, et al. (2002). Gene-microarray analysis of

multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 8(5): 500-8; Krueger, J. G., S. Fretzin, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 130(1): 145-154 e9). Кроме того, генетические исследования у людей показали связь полиморфизмов в генах рецепторов клеточной поверхности Th17, IL-23R и CCR6 с восприимчивостью к ВЗК, рассеянному склерозу (РС), ревматоидному артриту (РА) и псориазу (Gazouli, M., I. Pachoula, et al. NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 16(14): 1753-8., Nunez, C., B. Dema, et al. (2008). IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis? *Genes Immun* 9(4): 289-93; Bowes, J. and A. Barton The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies. *Discov Med* 10(52): 177-83; Kochi, Y., Y. Okada, et al. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet* 42(6): 515-9).

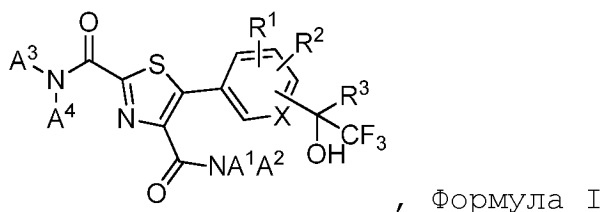
Устекинумаб (Stelara®), моноклональное антитело к p40, блокирующее как IL-12, так и IL-23, одобрено для лечения взрослых пациентов (18 лет или старше) с бляшковидным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести, которые являются кандидатами для проведения фототерапии или системной терапии. В настоящее время на стадии клинических исследований находятся моноклональные антитела, оказывающие специфическое целевое воздействие исключительно на IL-23, для более избирательного ингибирования субпопуляции Th17 при псориазе (Garber K. (2011). Psoriasis: from bed to bench and back *Nat Biotech* 29, 563-566), что также указывает на важную роль опосредованных IL-23 и RORγt сигнальных путей в Th17 при данном заболевании. Результаты недавно проведенных клинических исследований фазы II уверенно подтверждают данную гипотезу, поскольку терапевтические антитела как к рецептору IL-17, так и к IL-17 продемонстрировали высокие уровни эффективности у пациентов с хроническим псориазом (Papp, K. A., Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for

psoriasis. N Engl J Med 2012 366(13): 1181-9; Leonardi, C., R. Matheson, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. N Engl J Med 366(13): 1190-9). Антитела к IL-17 также продемонстрировали клинически значимые ответы в предварительных испытаниях при РА и увеите (Hueber, W., Patel, D.D., Dryja, T., Wright, A.M., Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, M.H., Durez, P., Tak, P.P., Gomez-Reino, J.J., Foster, C.S., Kim, R.Y., Samson, C.M., Falk, N.S., Chu, D.S., Callanan, D., Nguyen, Q.D., Rose, K., Haider, A., Di Padova, F. (2010) Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis и uveitis. Sci Transl Med 2, 5272.).

Все вышеописанные доказательства подтверждают, что ингибирование сигнального пути Th17 путем модулирования активности ROR $\gamma$ t представляет собой эффективную стратегию лечения иммуноопосредованных воспалительных заболеваний.

#### ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение содержит соединение формулы I:



где

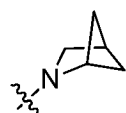
X представляет собой CH, CR1 или N;

A1 представляет собой C(1-2) алкил;

A2 представляет собой циклобутил или C(1-4) алкил, где указанный C(1-4) алкил необязательно содержит заместитель OCH3 или до трех атомов фтора;

или A1 и A2 взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием кольца, которое выбирают из группы,

состоящей из азетидинила, пиперидинила, пирролидинила,  и



; причем указанное кольцо необязательно содержит до трех

заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из F, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, -CN и CH<sub>2</sub>OH;

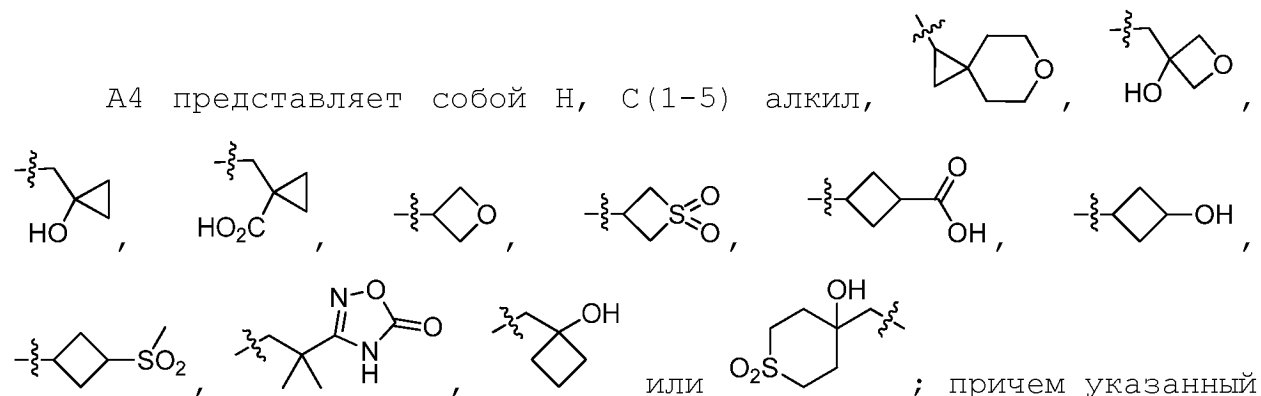
R<sub>1</sub> представляет собой Cl, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, F, CH<sub>3</sub> или -CN;

R<sub>2</sub> представляет собой H, F или Cl;

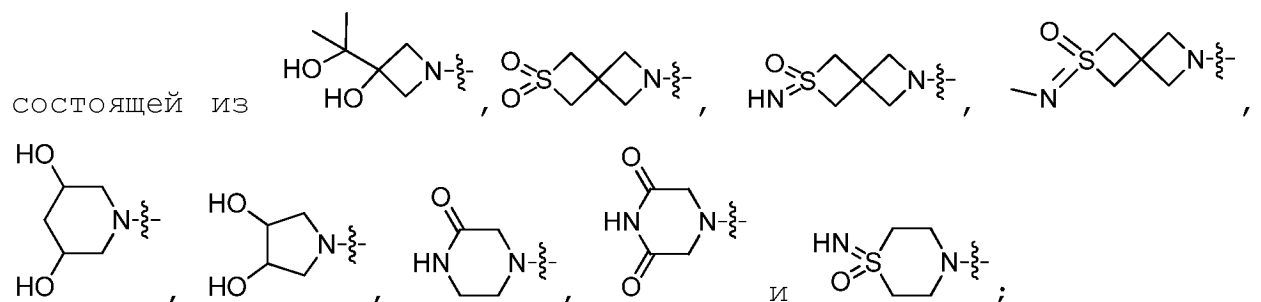
или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> могут быть взяты вместе с присоединенным к ним фенилом с образованием нафталинильной или хинолинильной группы;

R<sub>3</sub> представляет собой CF<sub>3</sub> или CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

A<sub>3</sub> представляет собой H;



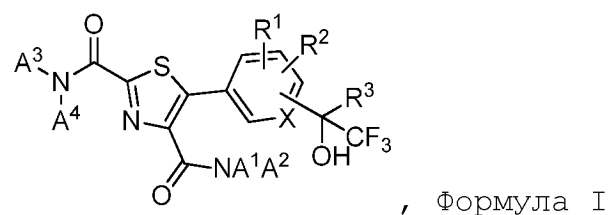
или A<sub>3</sub> и A<sub>4</sub> могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием кольца, которое выбирают из группы,



и его фармацевтически приемлемые соли.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение содержит соединение формулы I:



где

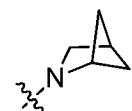
X представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N;

A1 представляет собой C(1-2) алкил;

A2 представляет собой циклобутил или C(1-4) алкил, где указанный C(1-4) алкил необязательно содержит заместитель OCH<sub>3</sub> или до трех атомов фтора;

или A1 и A2 взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием кольца, которое выбирают из группы,

состоящей из азетидинила, пиперидинила, пирролидинила,  и



; причем указанное кольцо необязательно содержит до трех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из F, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, -CN и CH<sub>2</sub>OH;

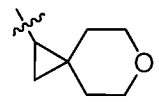
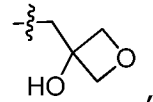
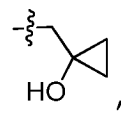
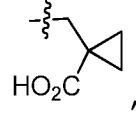
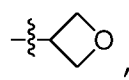
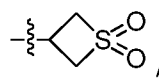
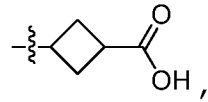
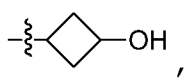
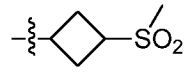
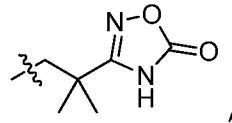
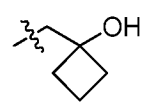
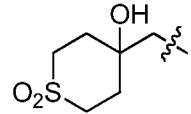
R1 представляет собой Cl, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, F, CH<sub>3</sub> или -CN;

R2 представляет собой H, F или Cl;

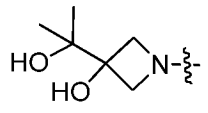
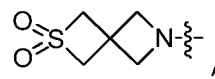

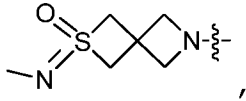
или R1 и R2 могут быть взяты вместе с присоединенным к ним фенилом с образованием нафталинильной или хинолинильной группы;

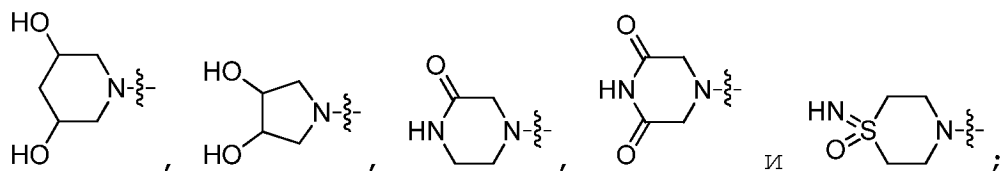
R3 представляет собой CF<sub>3</sub> или CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

A3 представляет собой H;

A4 представляет собой H, C(1-5) алкил, , , , , , , , , , ,  или ; причем указанный C(1-5) алкил необязательно содержит один или два заместителя, которые независимо выбирают из COOH, CONH<sub>2</sub>, -CN и OH;

или A3 и A4 могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием кольца, которое выбирают из группы,

состоящей из , , , ,



и его фармацевтически приемлемые соли.

В другом варианте осуществления изобретения:

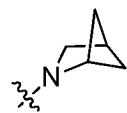
X представляет собой CH, CR<sup>1</sup> или N;

A<sup>1</sup> представляет собой C(1-2) алкил;

A<sup>2</sup> представляет собой циклобутил или C(1-4) алкил, где указанный C(1-4) алкил необязательно содержит заместитель OCH<sub>3</sub> или до трех атомов фтора;

или A<sup>1</sup> и A<sup>2</sup> взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием кольца, которое выбирают из группы,

состоящей из азетидинила, пиперидинила, пирролидинила,  и



; причем указанное кольцо необязательно содержит до трех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из F, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, -CN и CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>1</sup> представляет собой Cl, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, F или CH<sub>3</sub>;

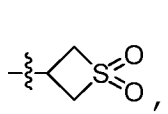
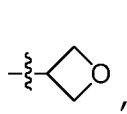
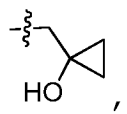
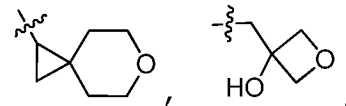
R<sup>2</sup> представляет собой H, F или Cl;

или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут быть взяты вместе с присоединенным к ним фенилом с образованием нафталинильной или хинолинильной группы;

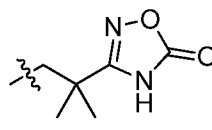
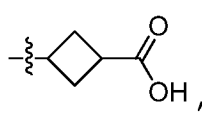
R<sup>3</sup> представляет собой CF<sub>3</sub> или CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

A<sup>3</sup> представляет собой H;

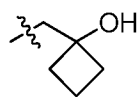
A<sup>4</sup> представляет собой H, C(1-5) алкил,



или



или

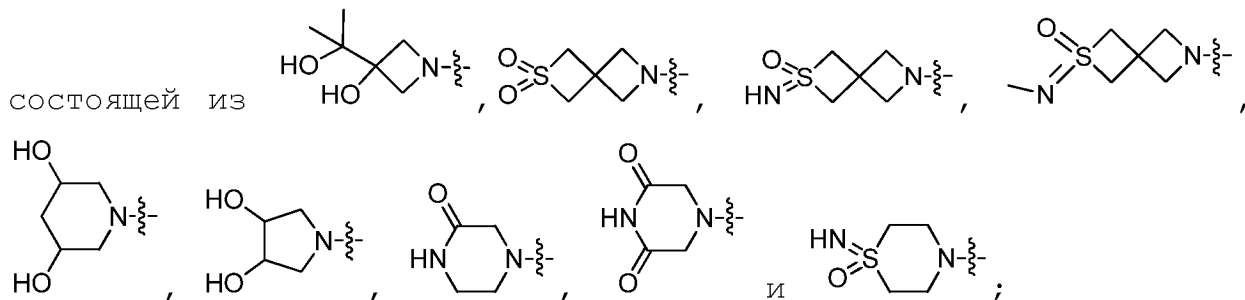


; причем указанный C(1-5) алкил необязательно содержит один или два заместителя, которые независимо выбирают из CONH<sub>2</sub>,



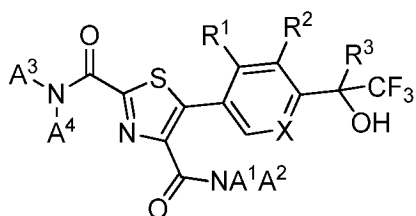
-CN и OH;

или A3 и A4 могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием кольца, которое выбирают из группы,



и их фармацевтически приемлемых солей.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы II:



, Формула II

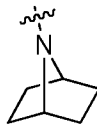
где

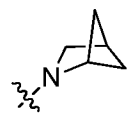
X представляет собой CH, CR<sup>1</sup> или N;

A<sup>1</sup> представляет собой C(1-2) алкил;

A<sup>2</sup> представляет собой циклобутил или C(1-4) алкил, где указанный C(1-4) алкил необязательно содержит заместитель OCH<sub>3</sub> или до трех атомов фтора;

или A<sup>1</sup> и A<sup>2</sup> взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием кольца, которое выбирают из группы,

состоящей из азетидинила, пиперидинила, пирролидинила,  и



; причем указанное кольцо необязательно содержит до трех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из F, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, -CN и CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>1</sup> представляет собой Cl, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, F или CH<sub>3</sub>;

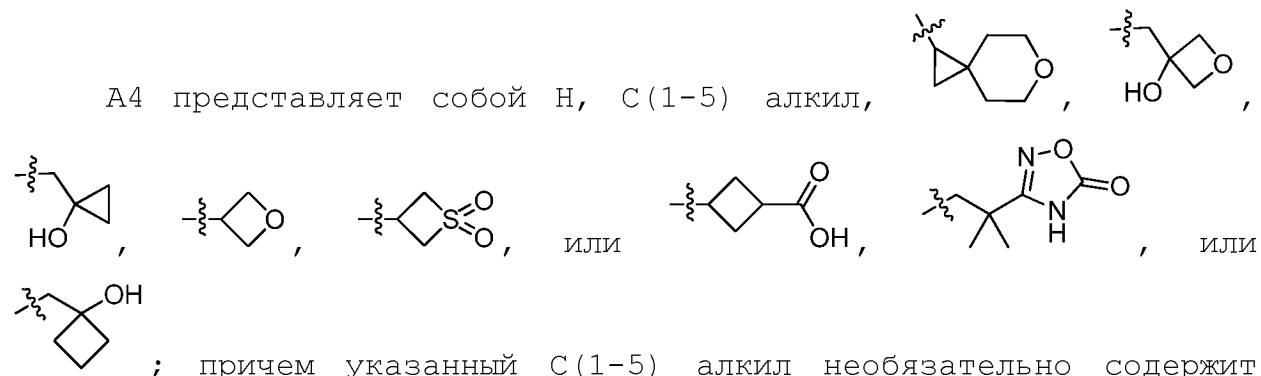
R<sup>2</sup> представляет собой H, F или Cl;

или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут быть взяты вместе с присоединенным к ним

фенилом с образованием нафталинильной или хинолинильной группы;

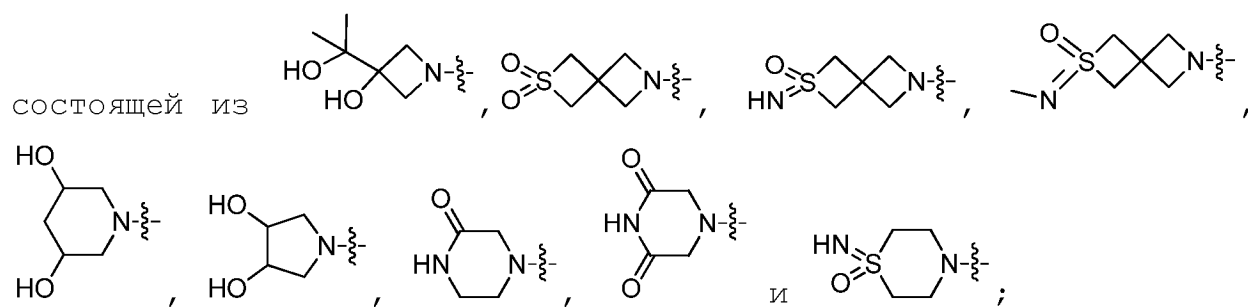
R3 представляет собой CF<sub>3</sub> или CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

A3 представляет собой H;



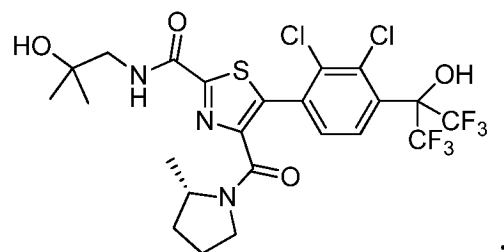
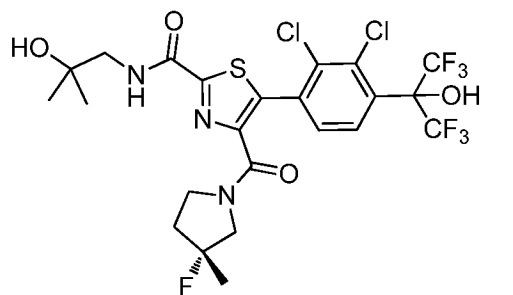
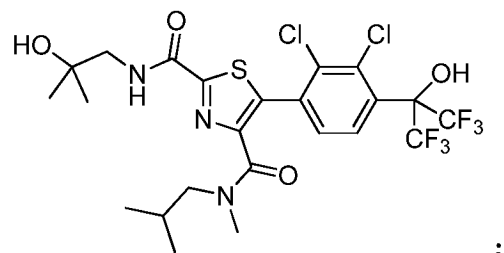
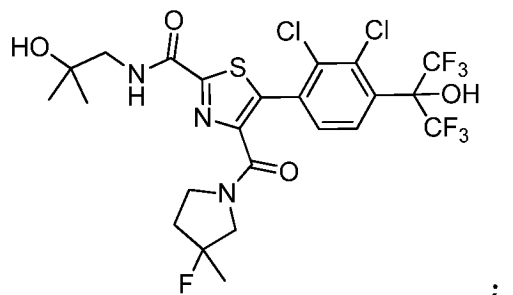
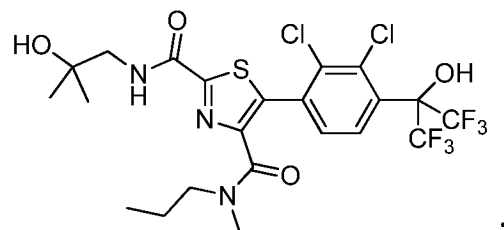
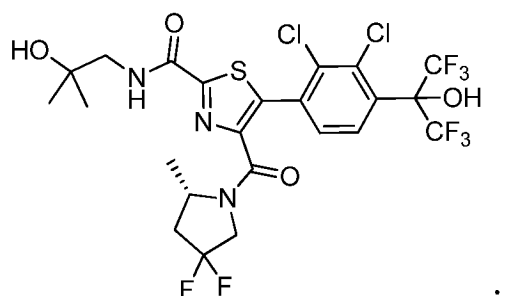
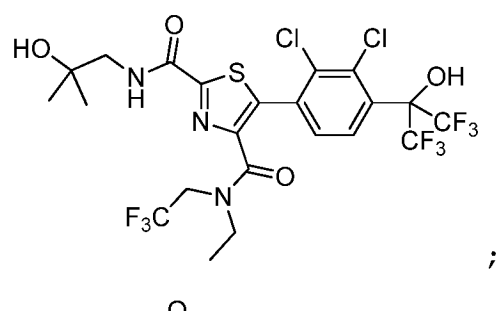
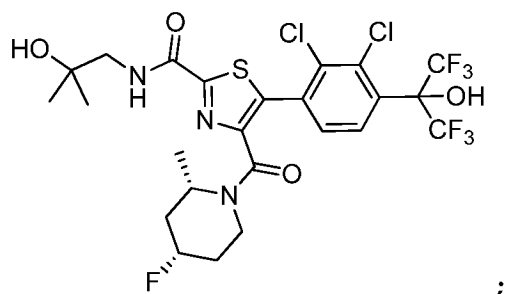
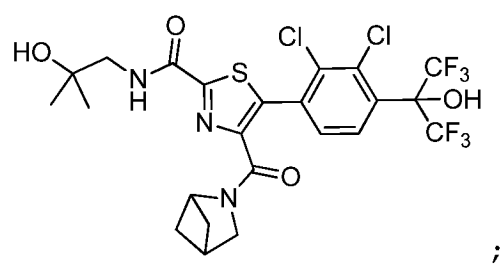
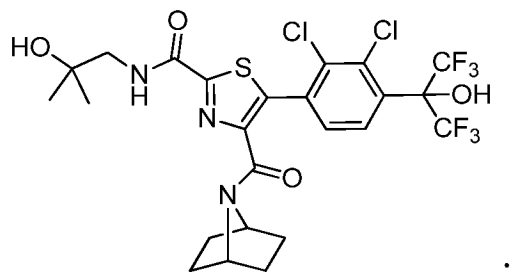
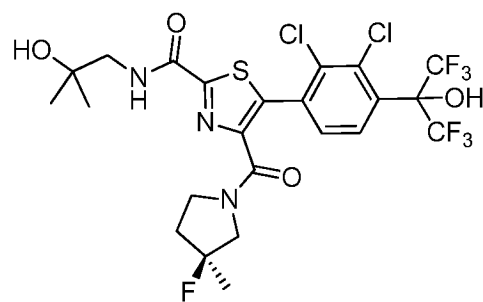
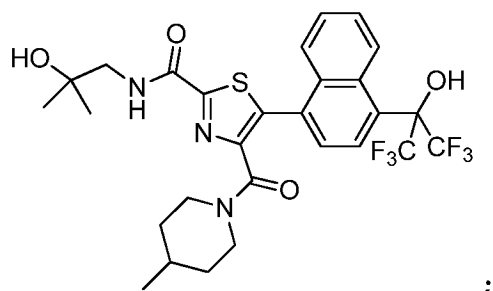
один или два заместителя, которые независимо выбирают из CONH<sub>2</sub>, -CN и OH;

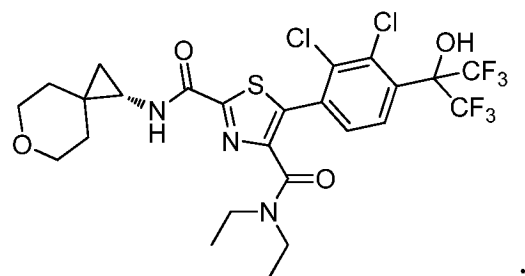
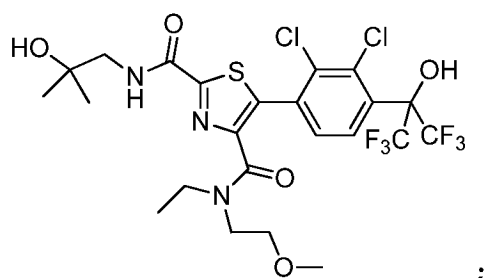
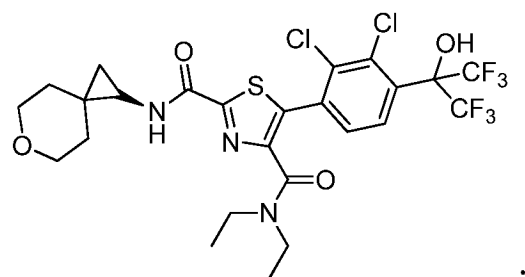
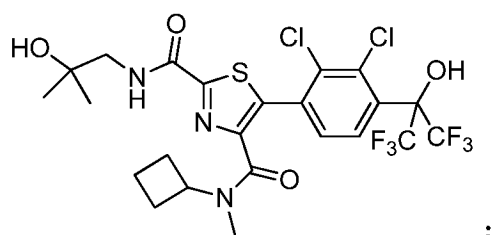
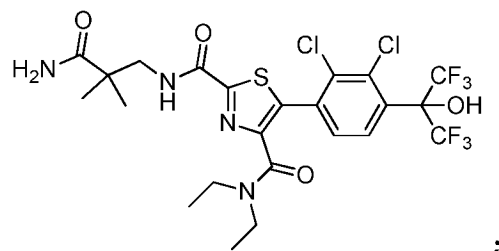
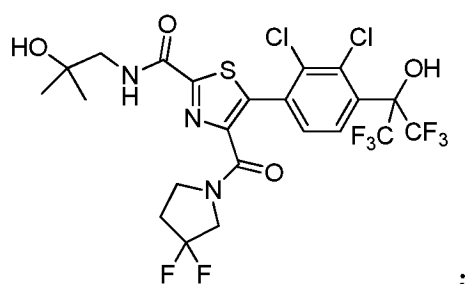
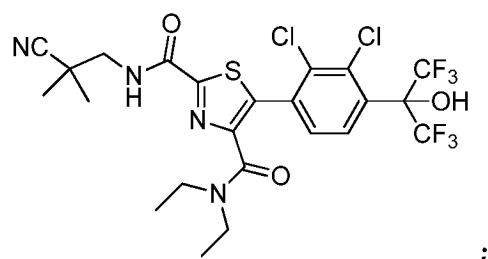
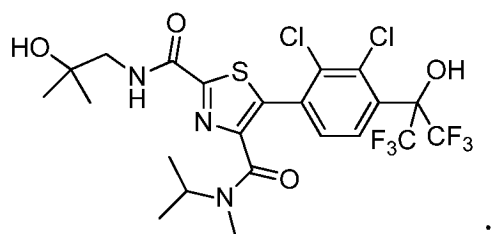
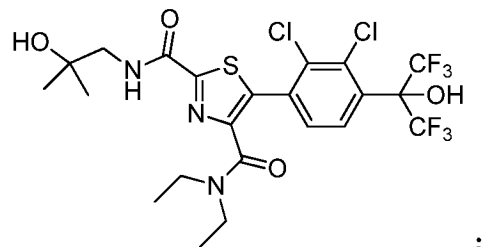
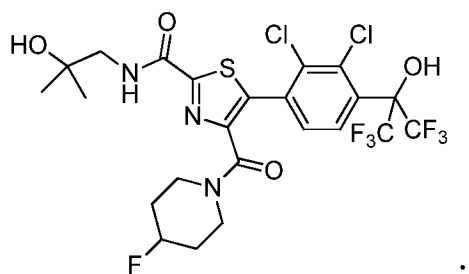
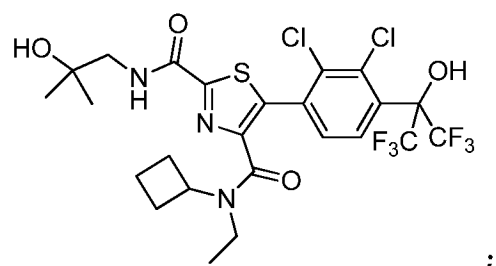
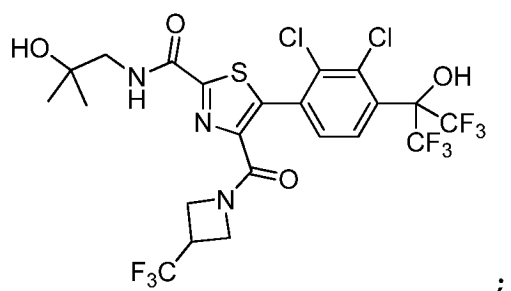
или A3 и A4 могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием кольца, которое выбирают из группы,

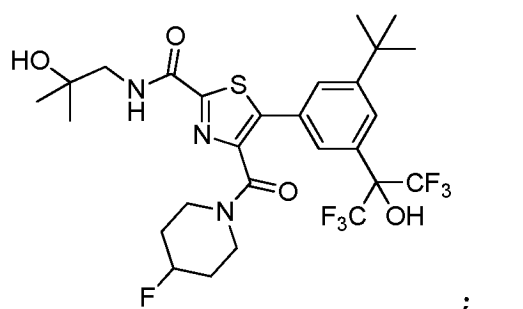
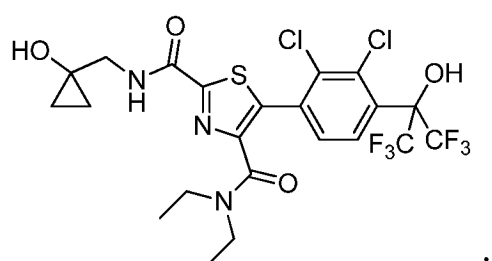
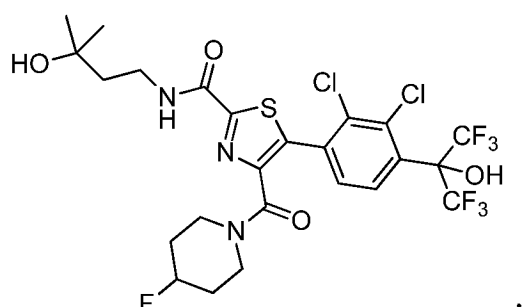
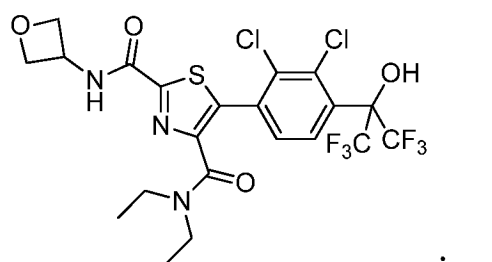
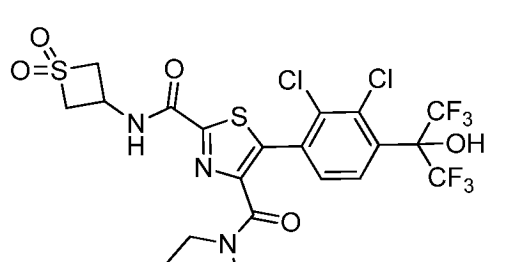
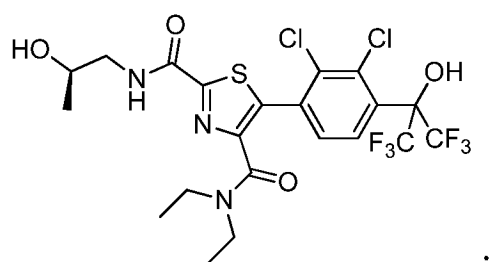
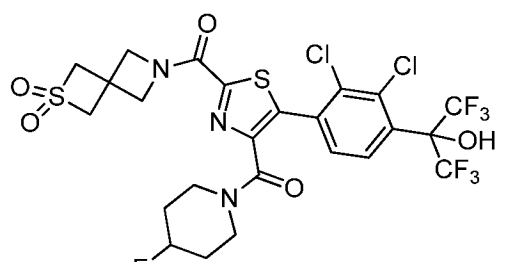
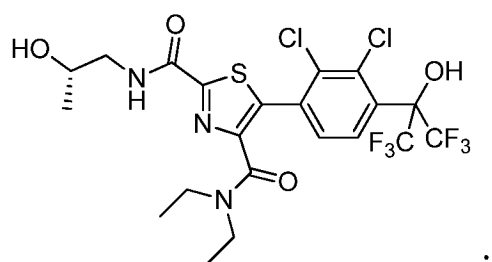
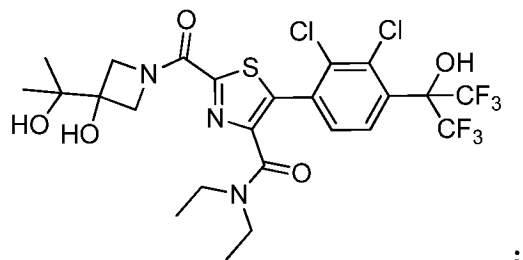
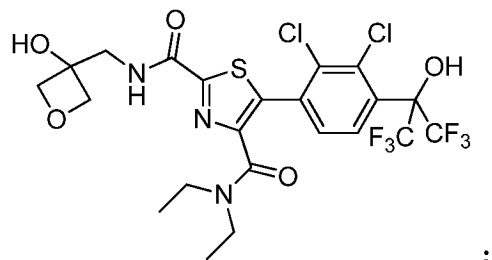
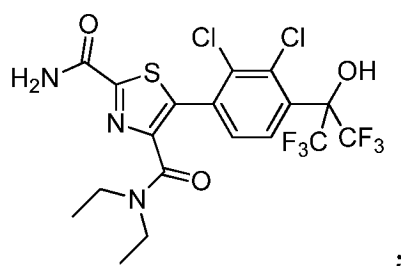
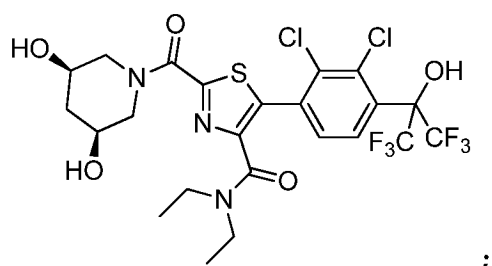


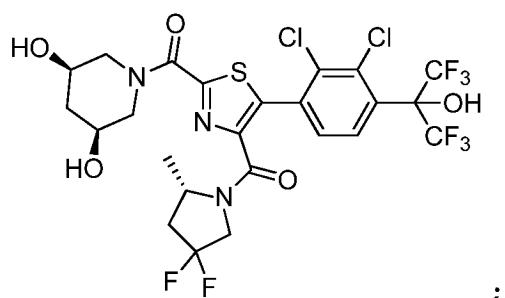
и его фармацевтически приемлемые соли.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:

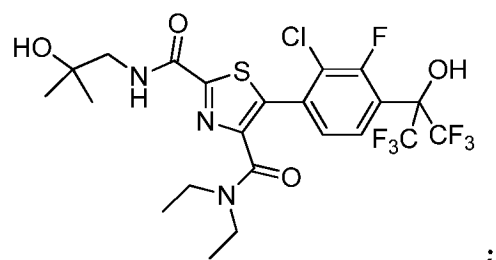




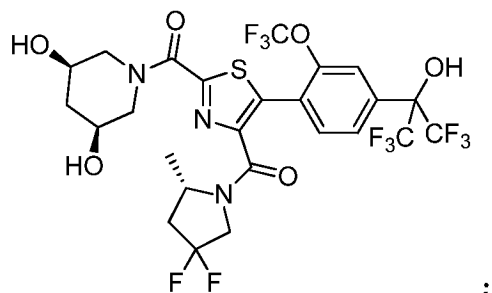




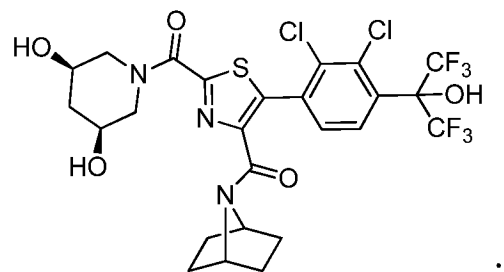
;



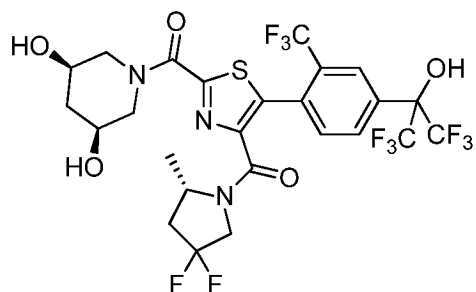
;



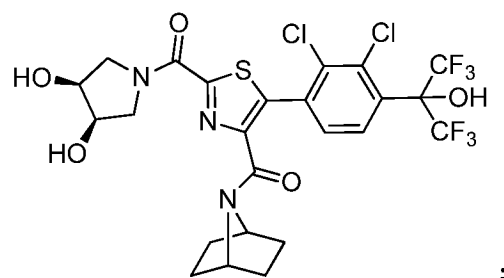
;



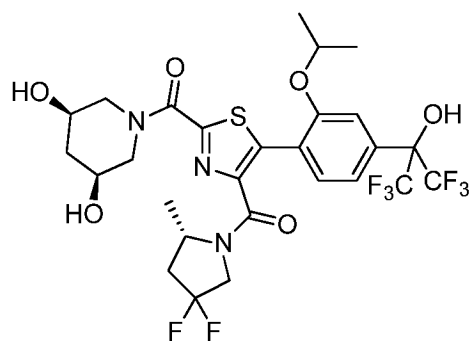
;



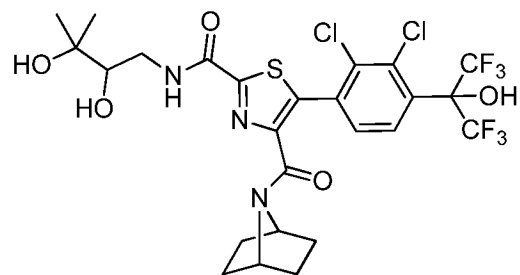
;



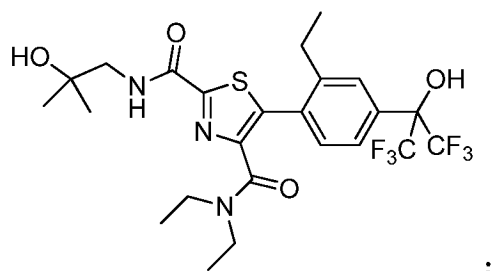
;



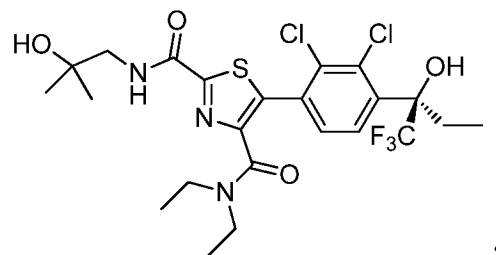
;



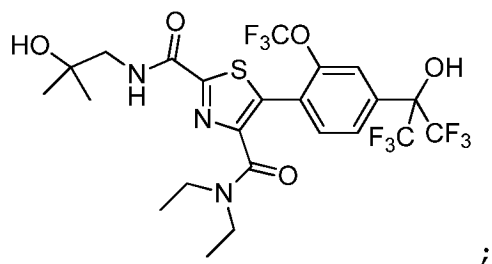
;



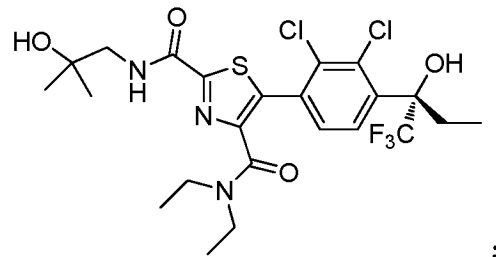
;



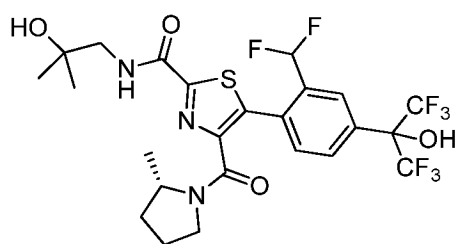
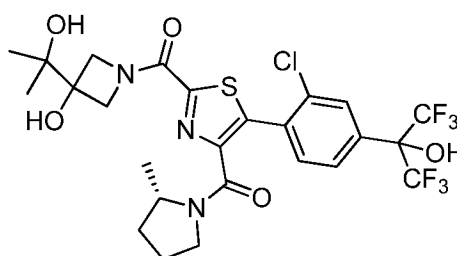
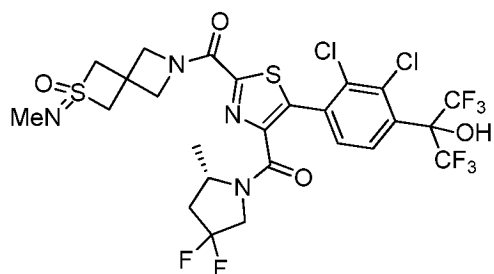
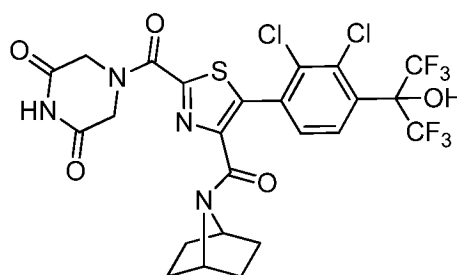
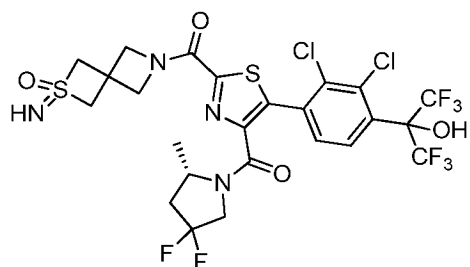
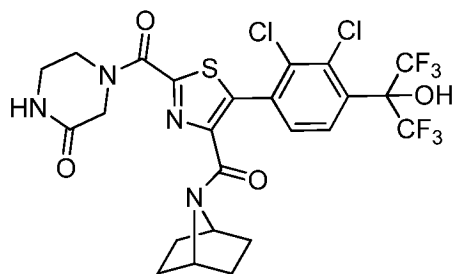
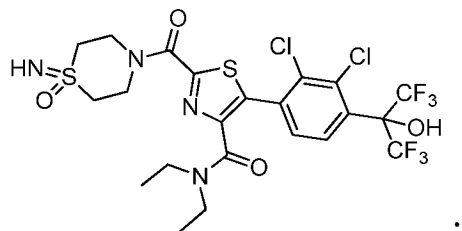
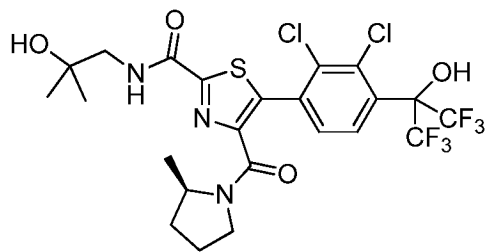
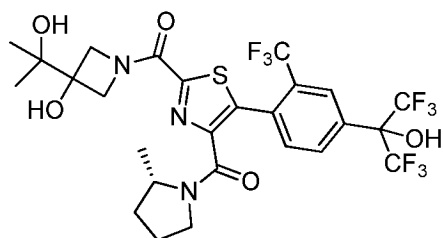
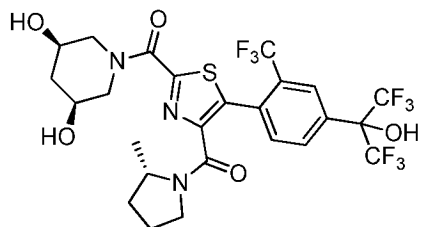
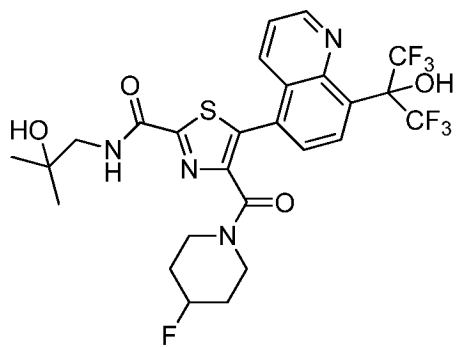
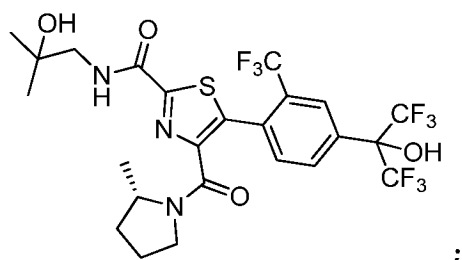
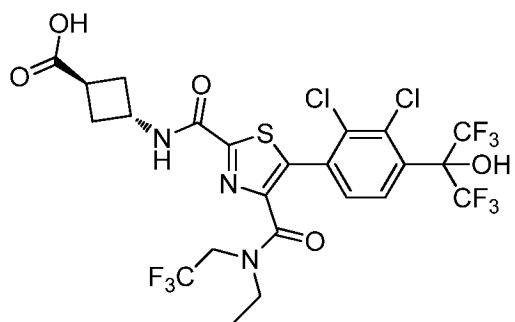
;

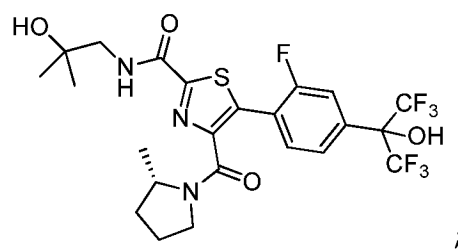
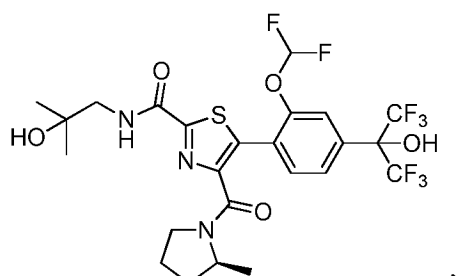
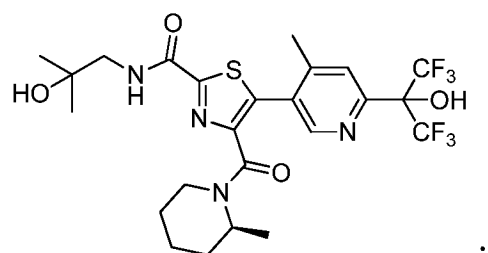
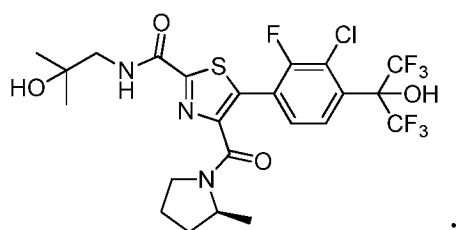
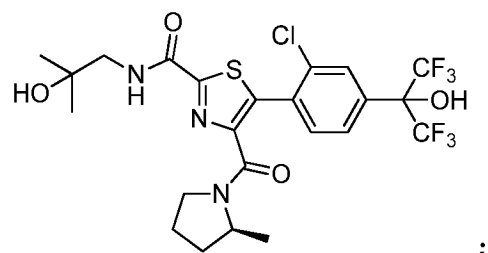
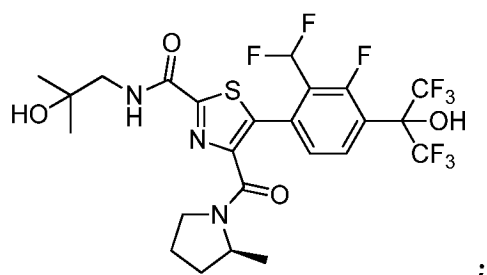
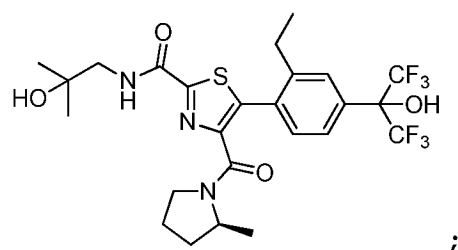
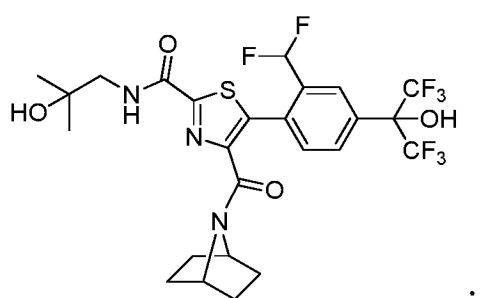
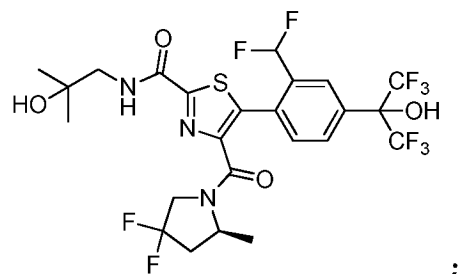
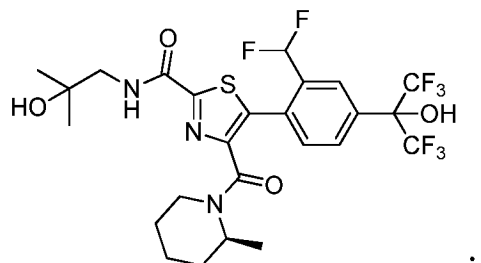
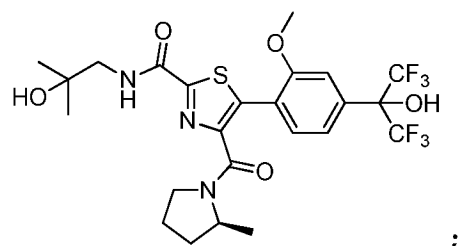
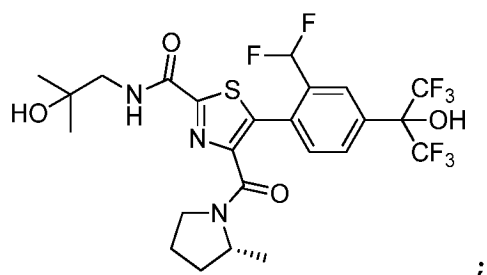


;

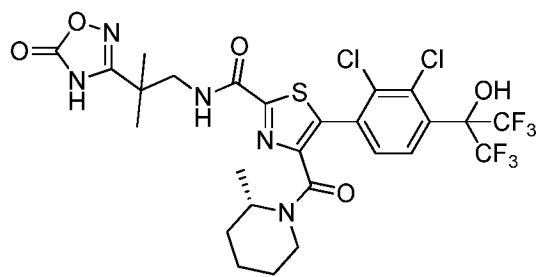


;

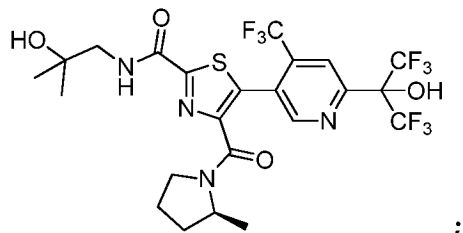




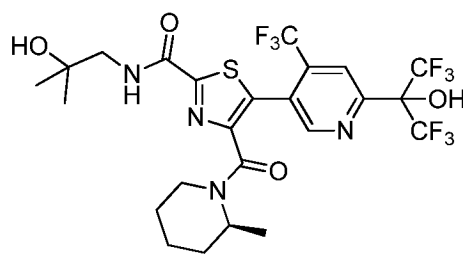




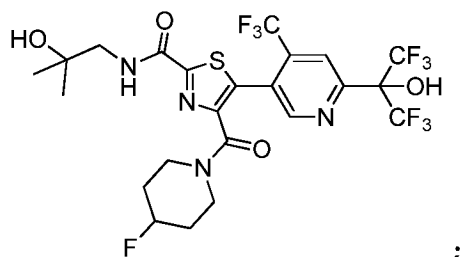
;



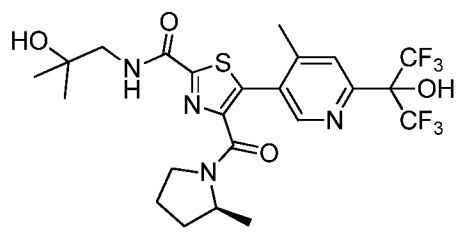
;



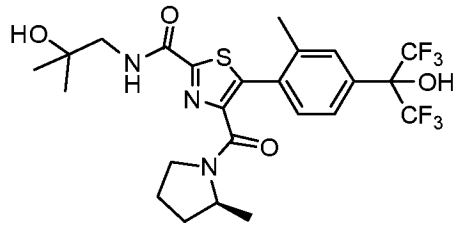
;



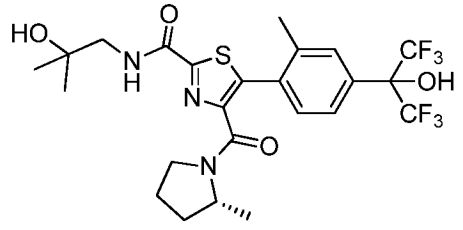
;



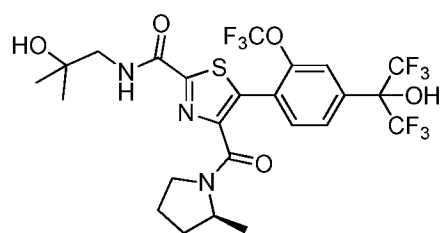
;



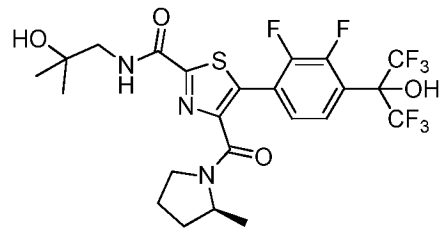
;



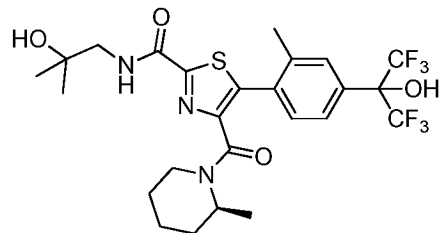
;



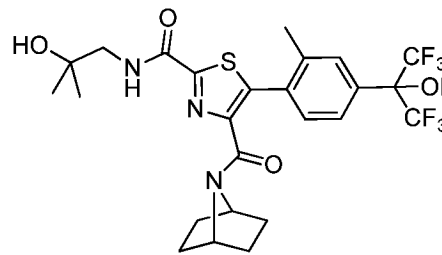
;



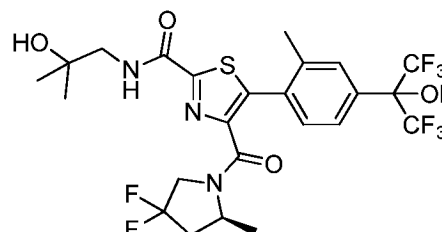
;



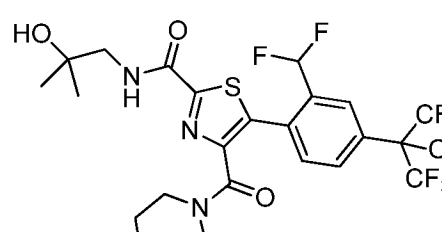
;



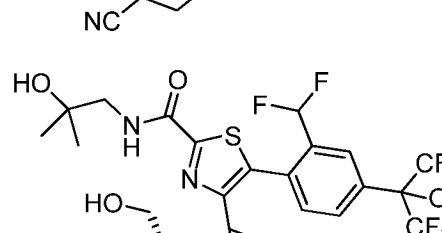
;



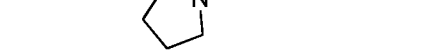
;



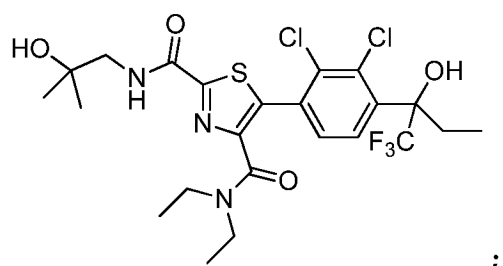
;



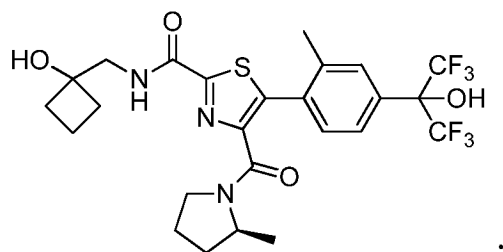
;



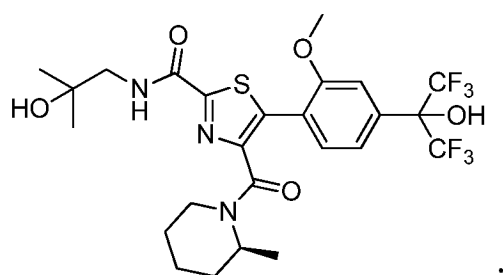
;



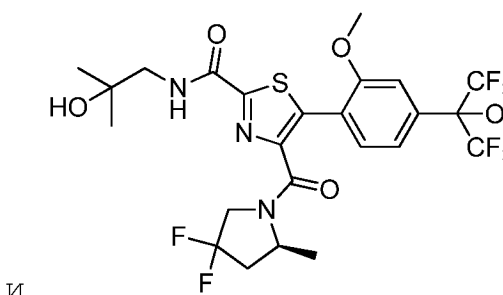
;



;



;

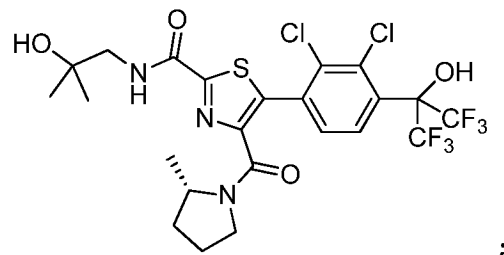
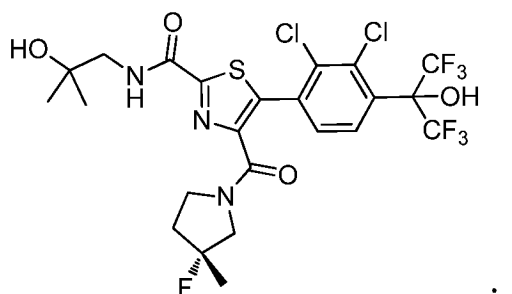
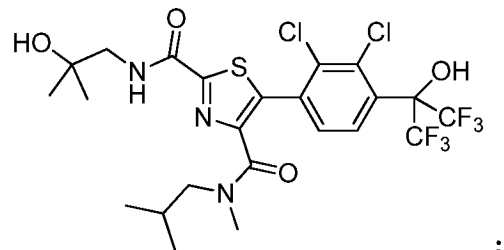
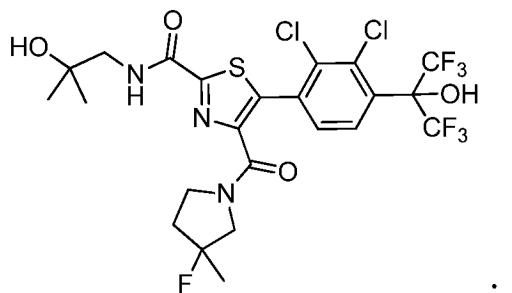
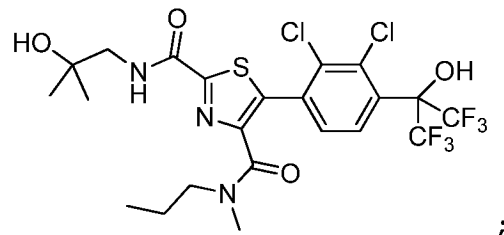
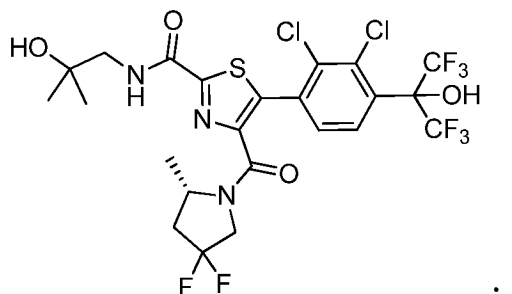
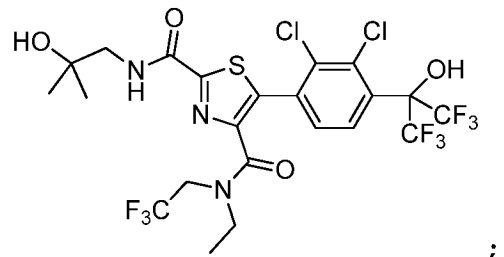
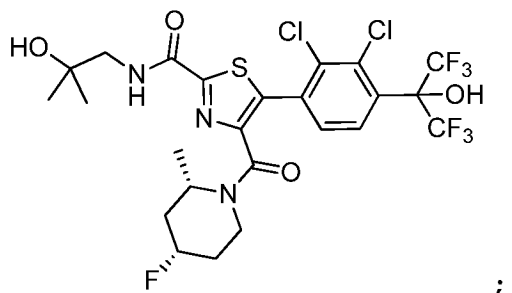
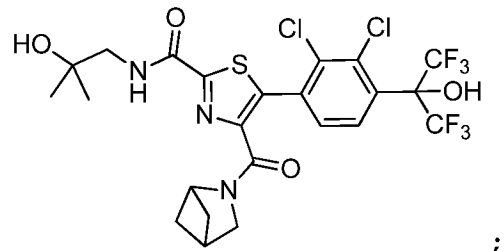
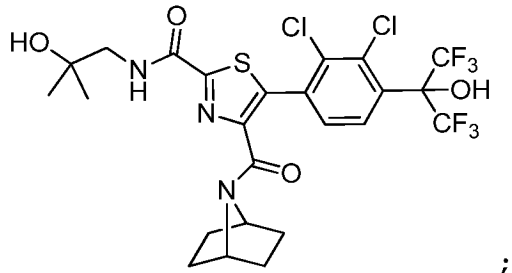
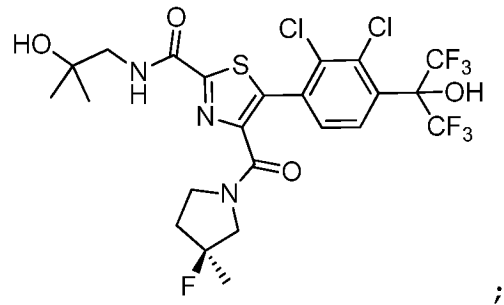
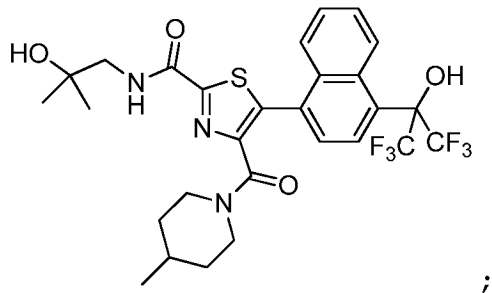


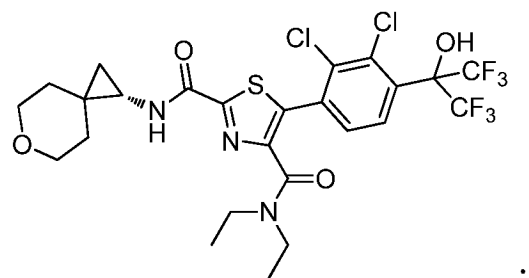
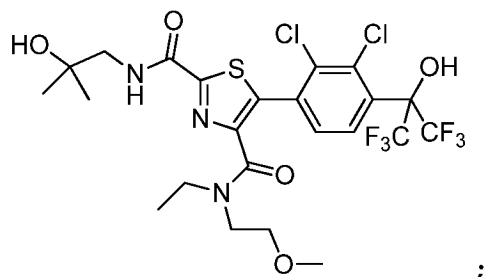
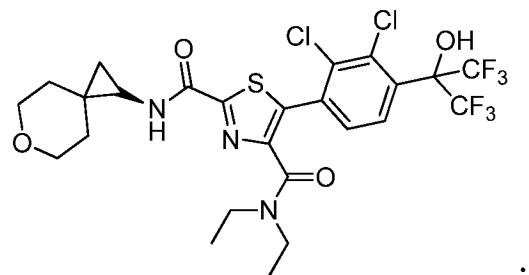
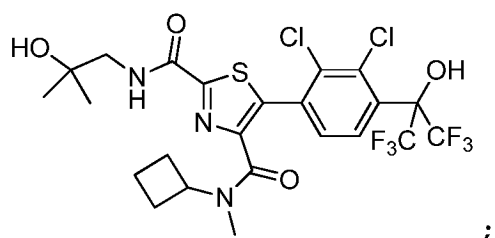
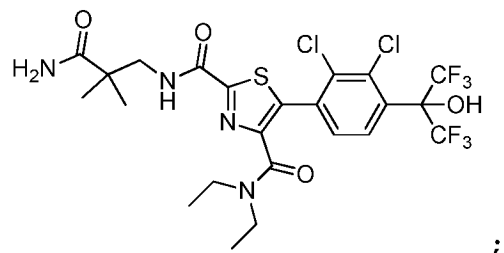
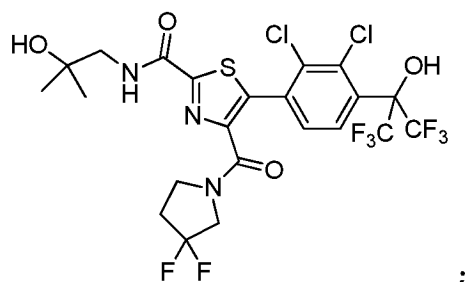
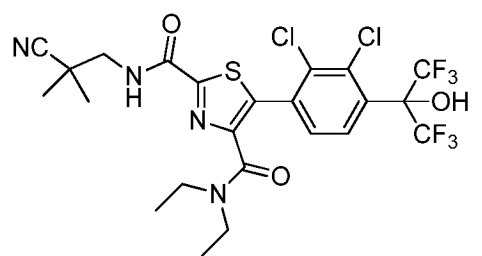
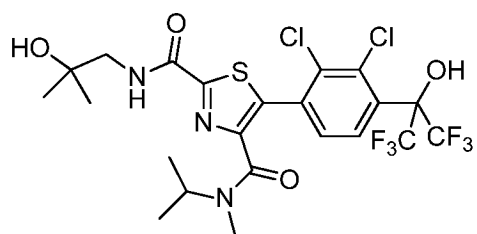
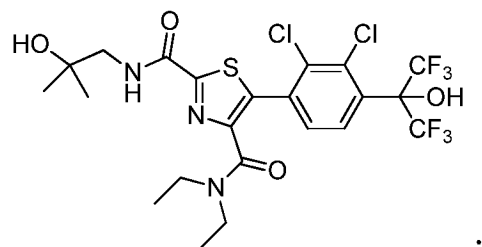
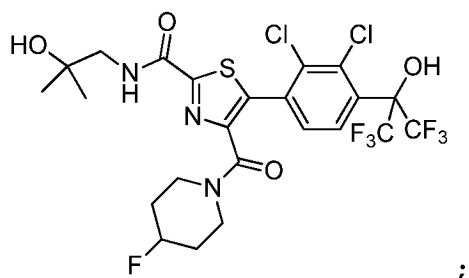
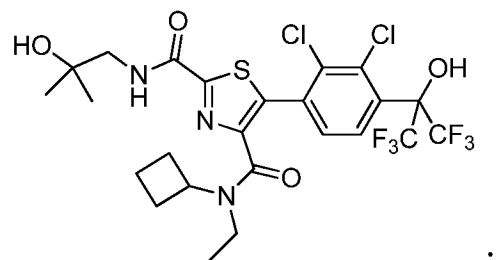
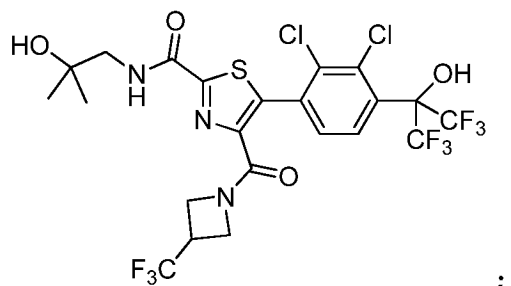
11

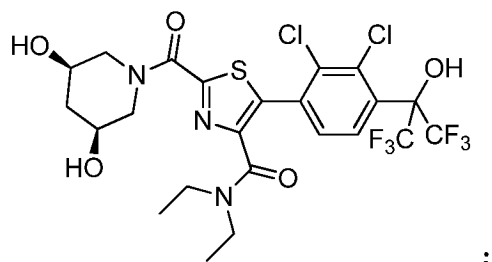
;

и их фармацевтически приемлемых солей.

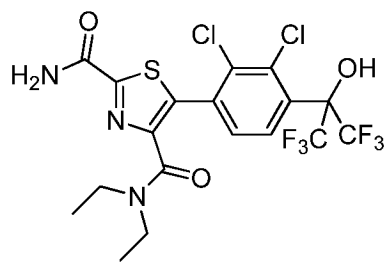
Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:



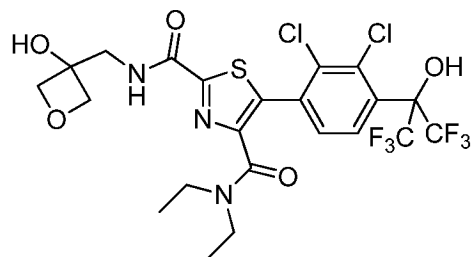




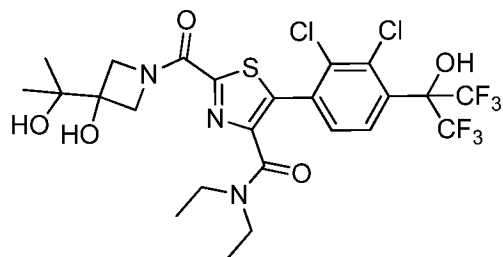
;



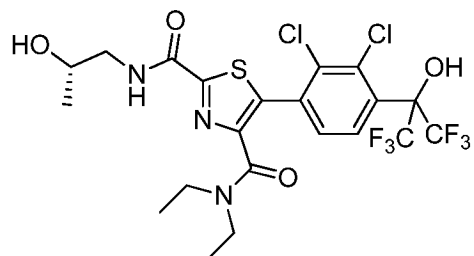
;



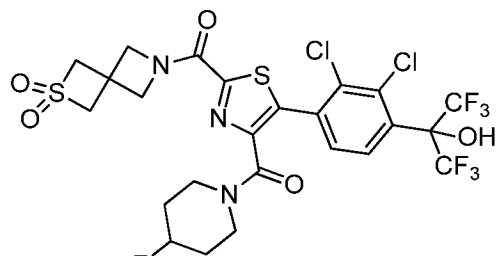
;



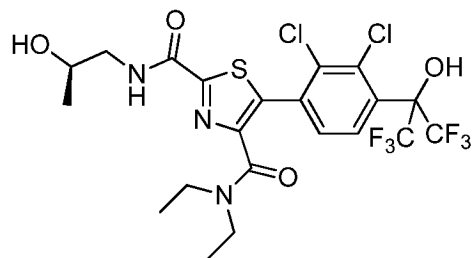
;



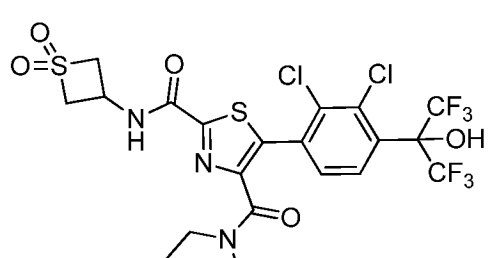
;



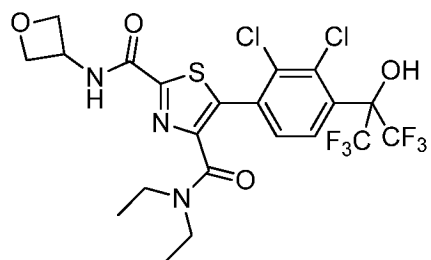
;



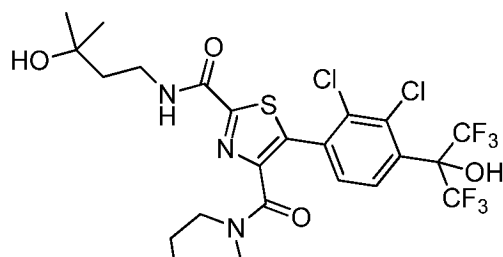
;



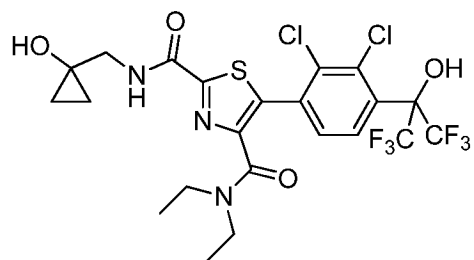
;



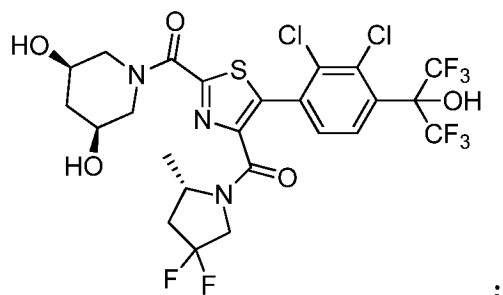
;



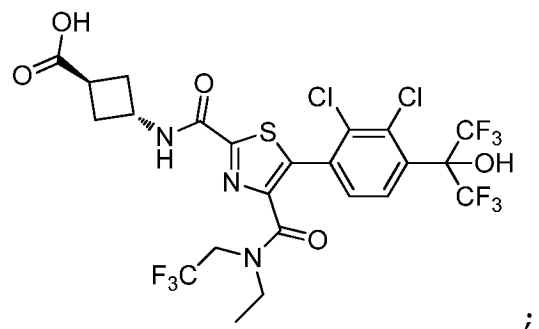
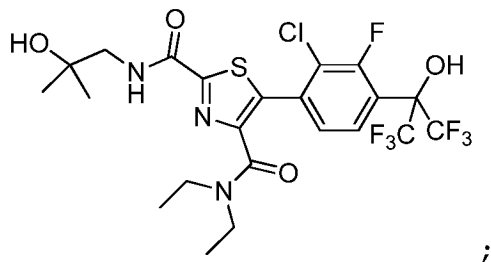
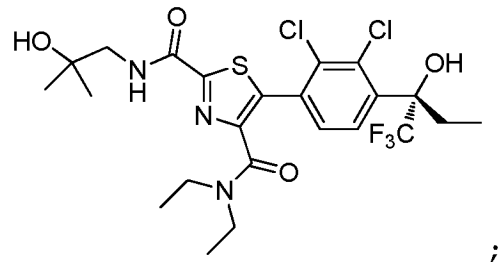
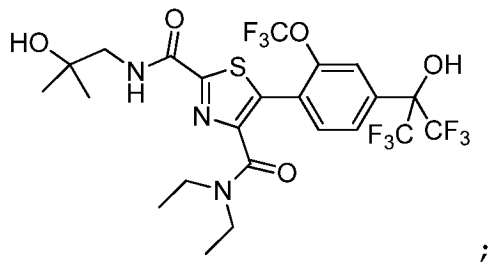
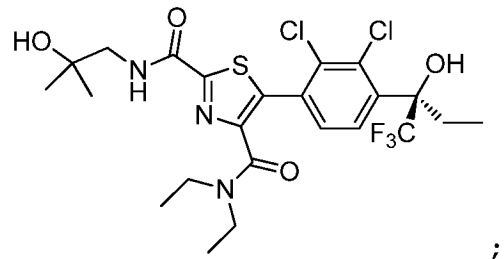
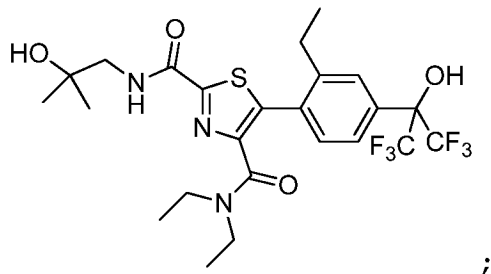
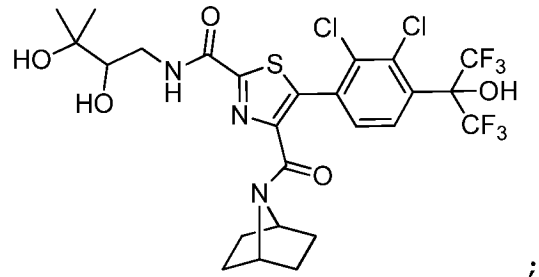
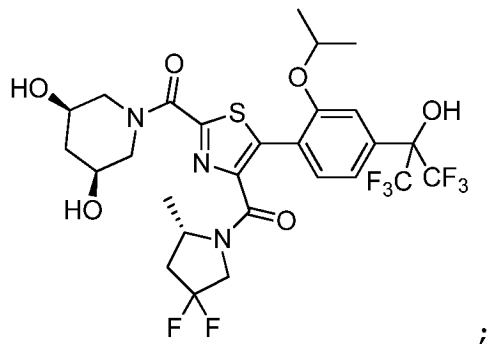
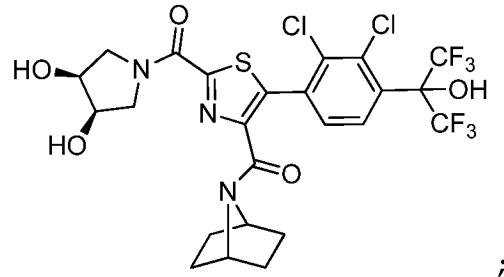
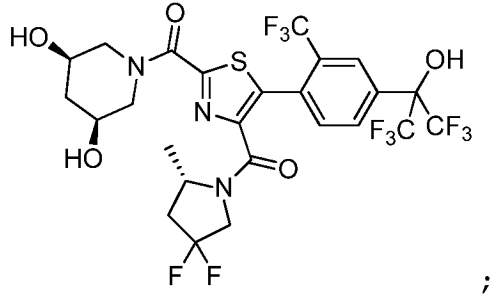
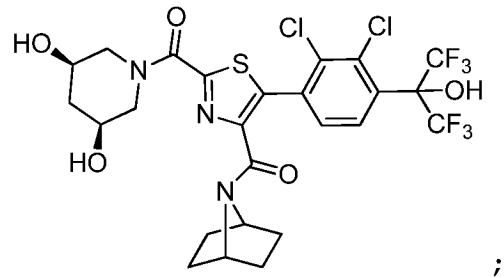
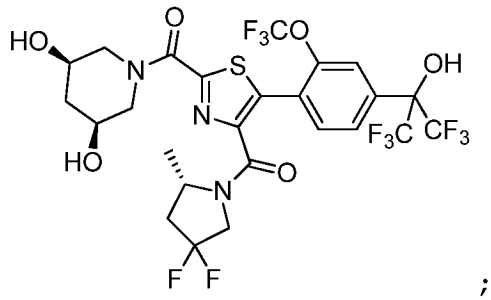
;

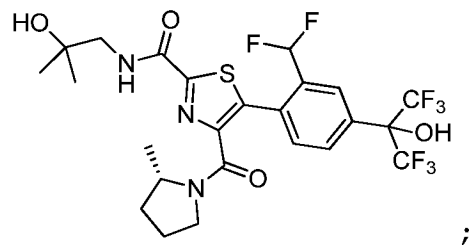
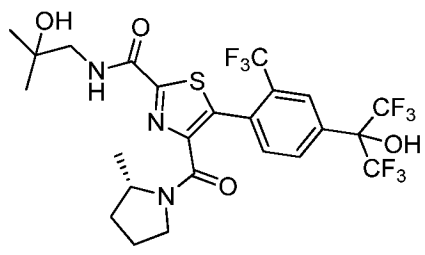
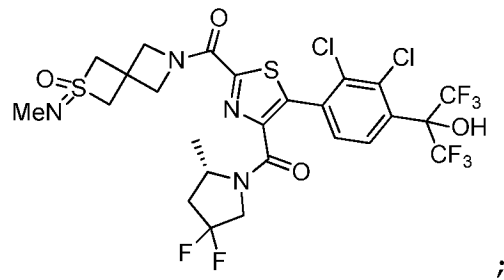
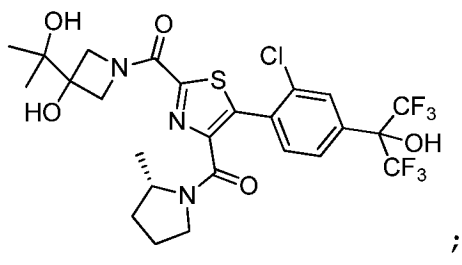
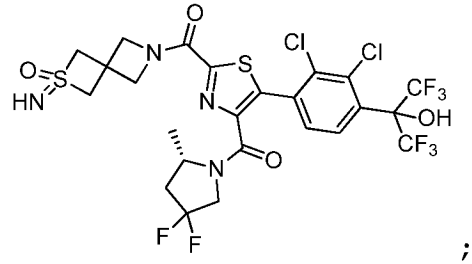
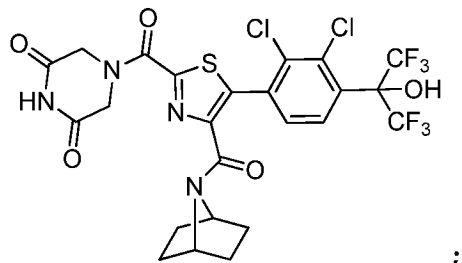
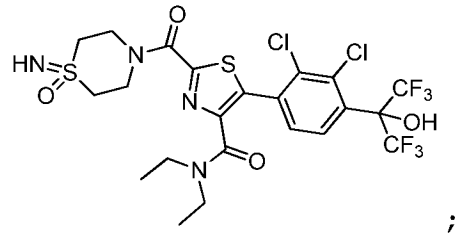
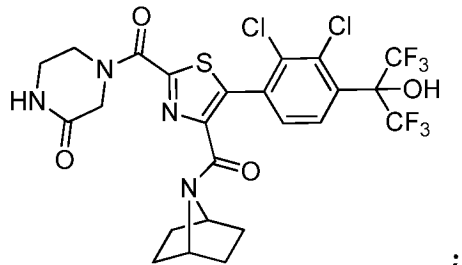
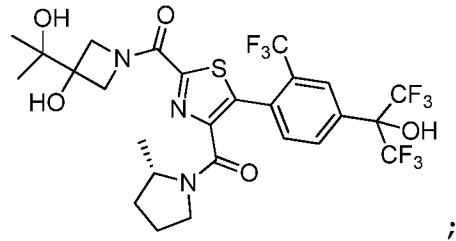
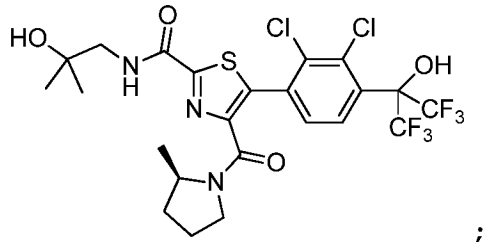
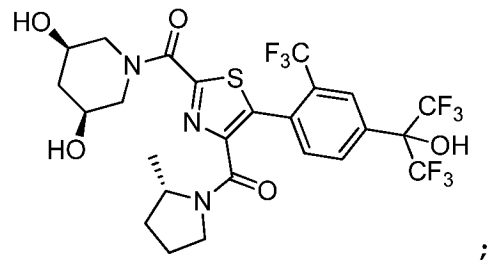
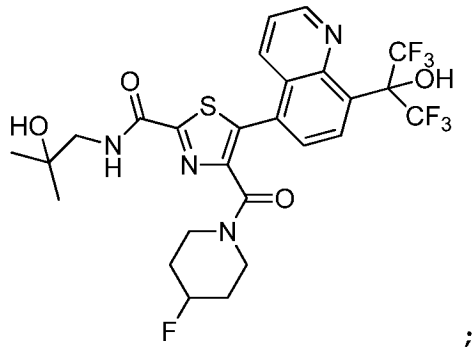


;

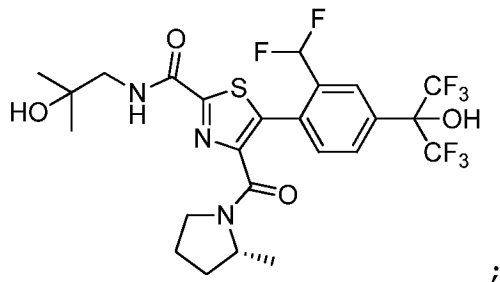


;

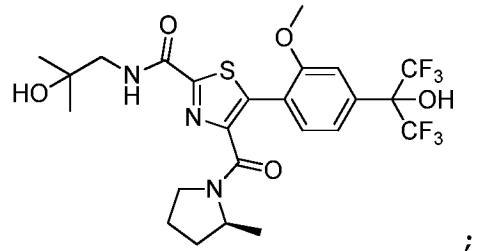




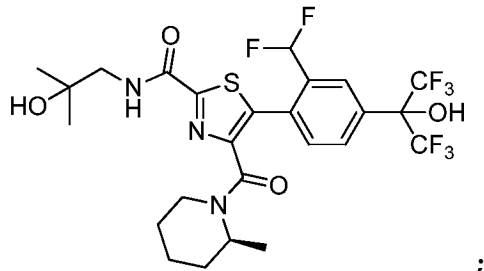




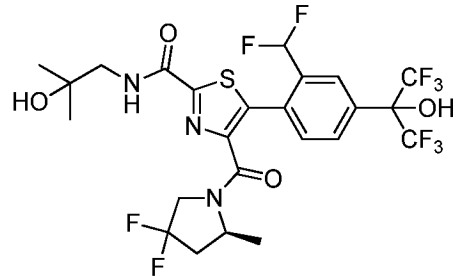
;



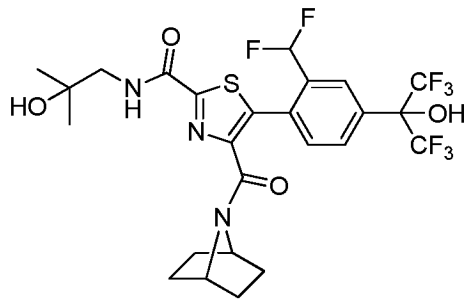
;



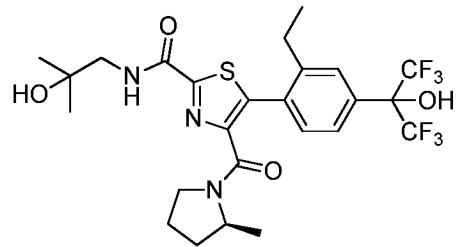
;



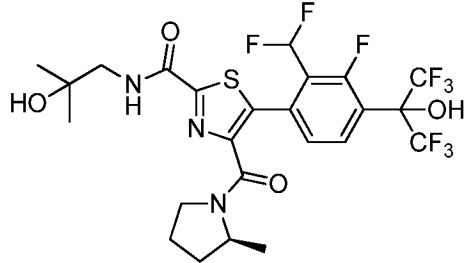
;



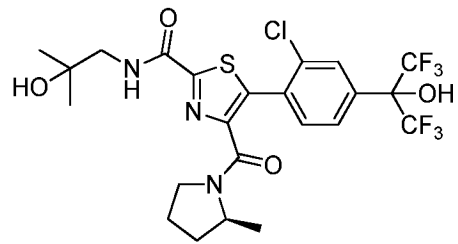
;



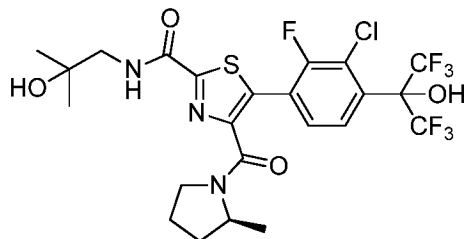
;



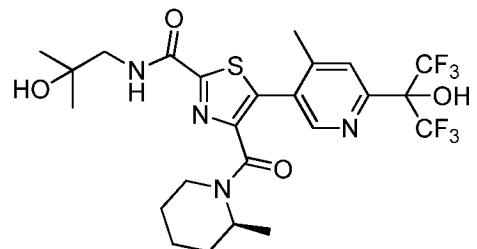
;



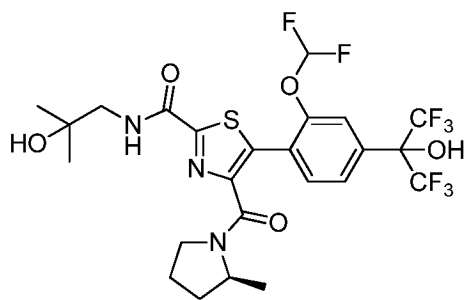
;



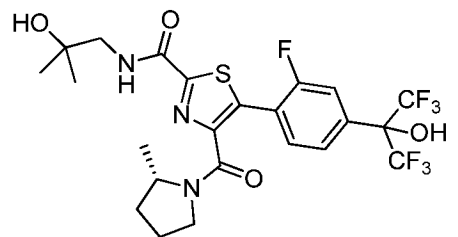
;



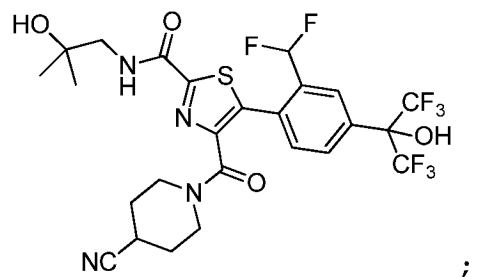
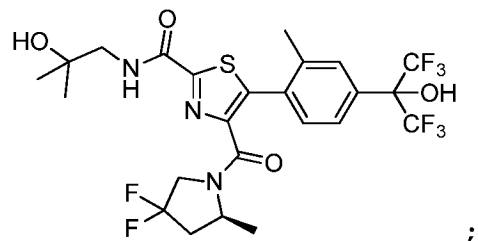
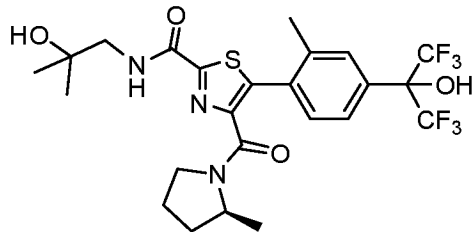
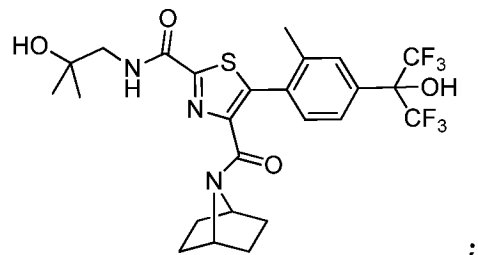
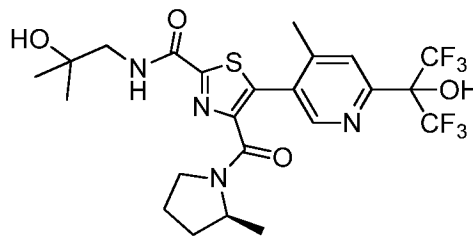
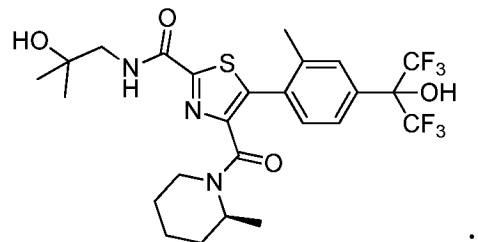
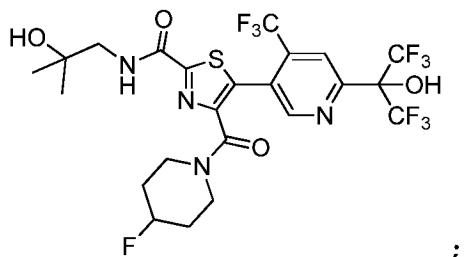
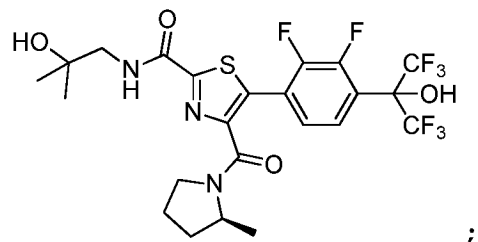
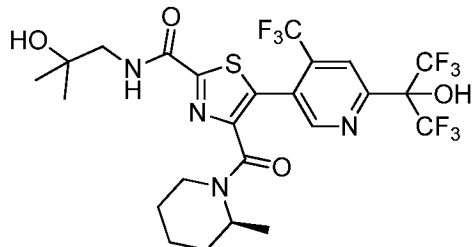
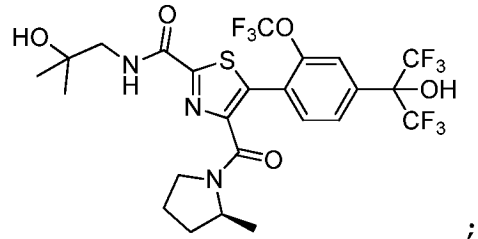
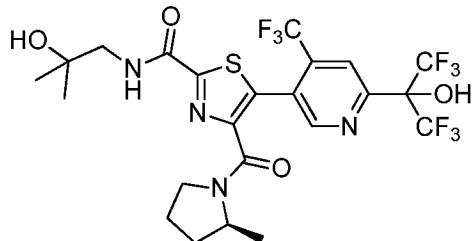
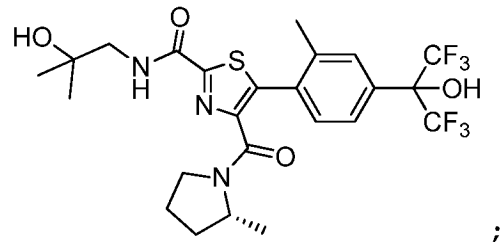
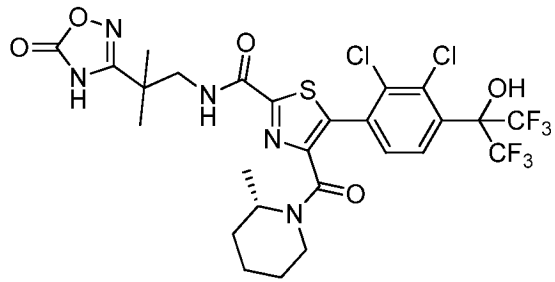
;

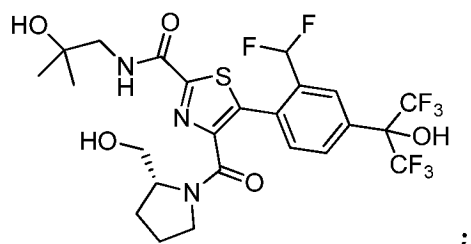


;

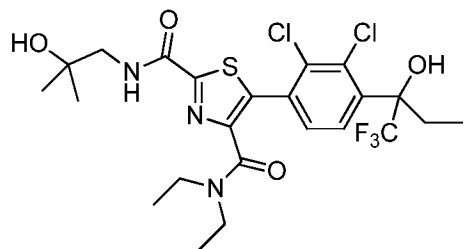


;

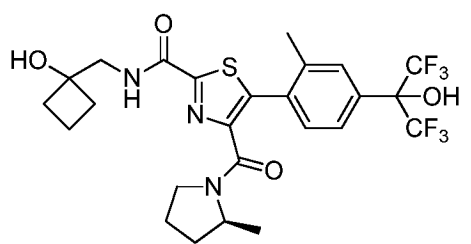




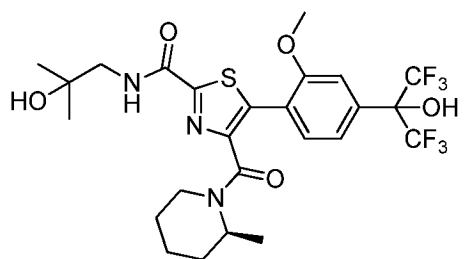
;



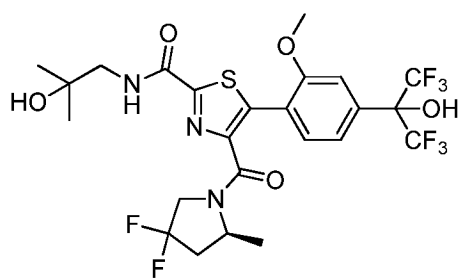
;



;



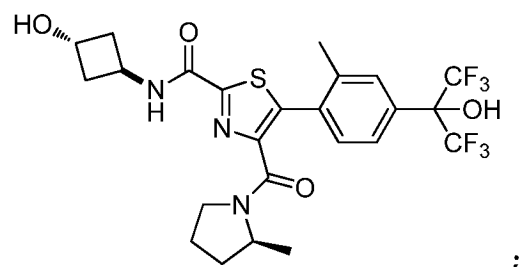
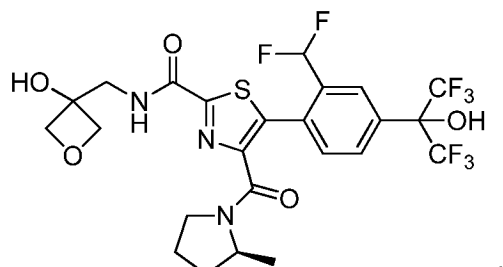
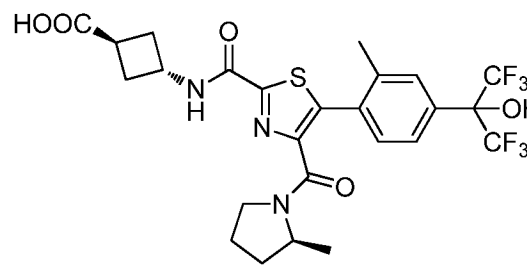
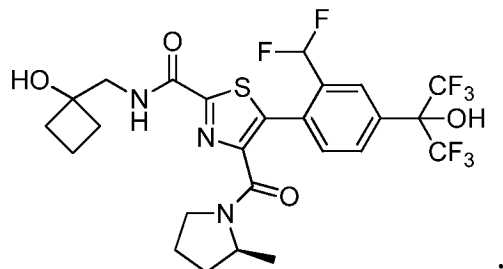
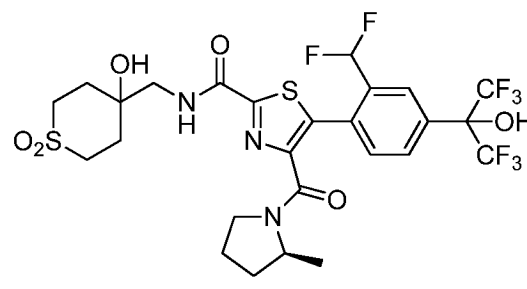
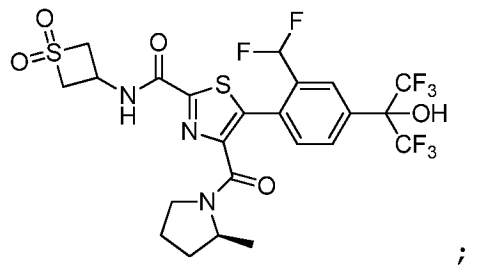
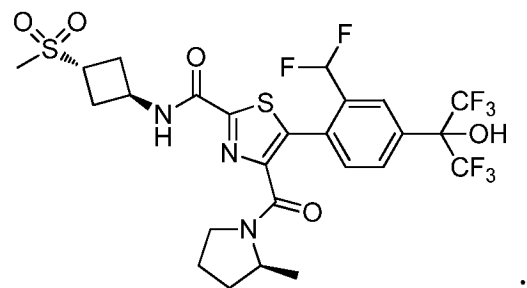
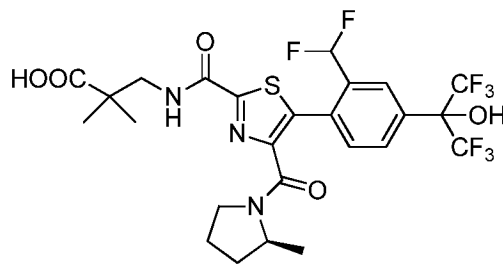
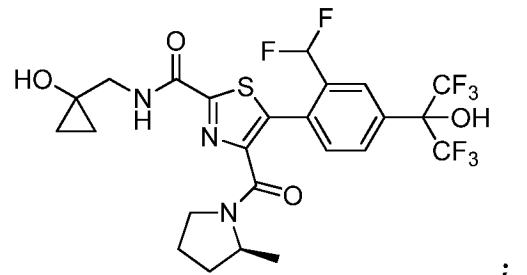
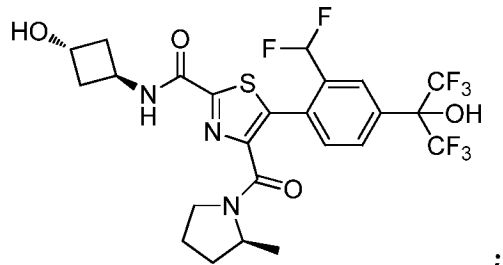
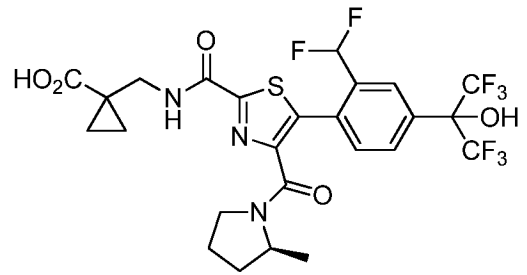
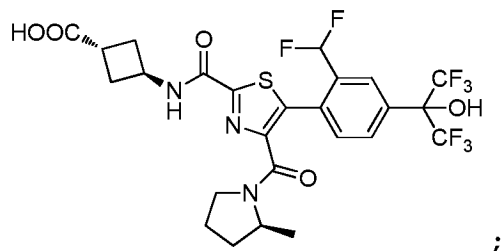
; II

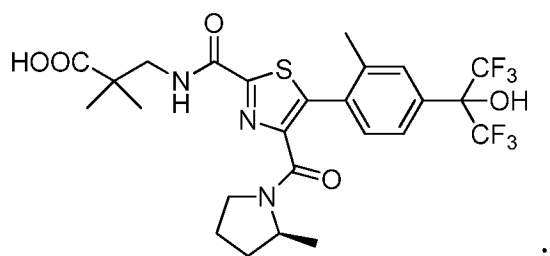


;

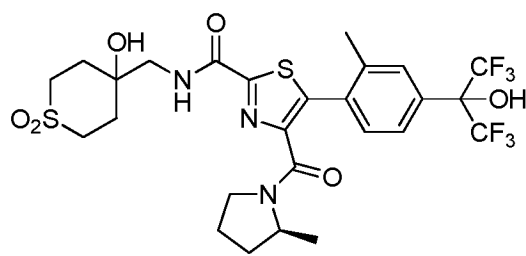
и их фармацевтически приемлемых солей.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:

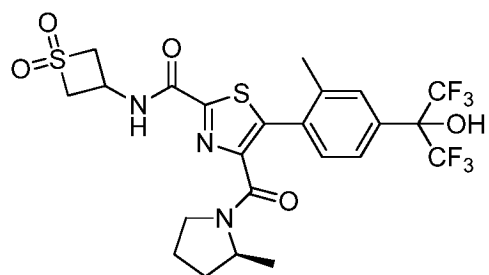




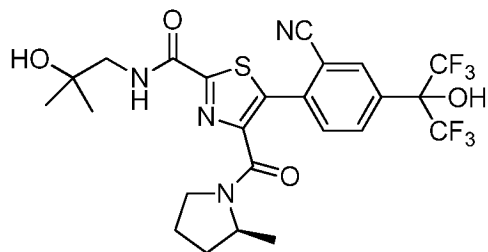
;



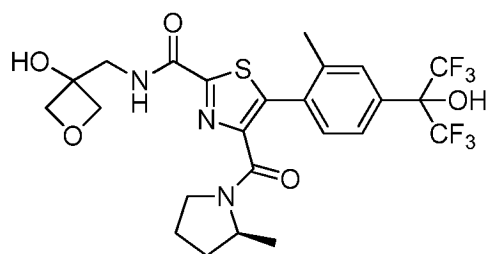
;



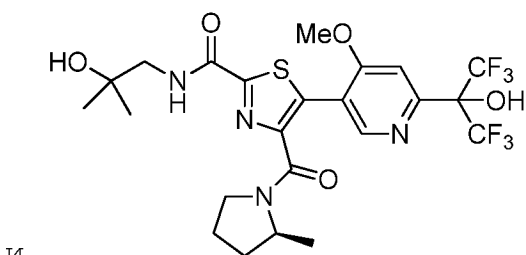
;



;

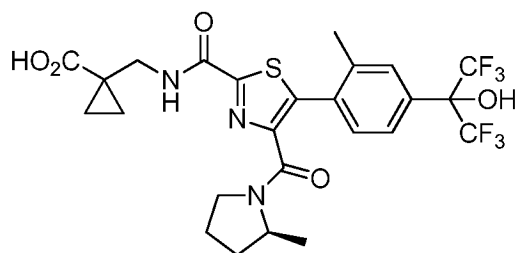


;

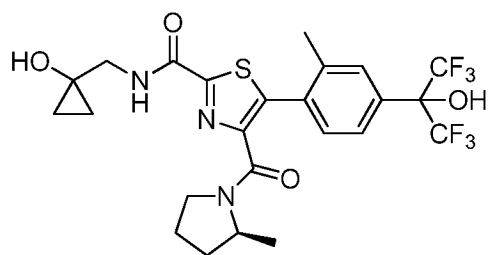


II

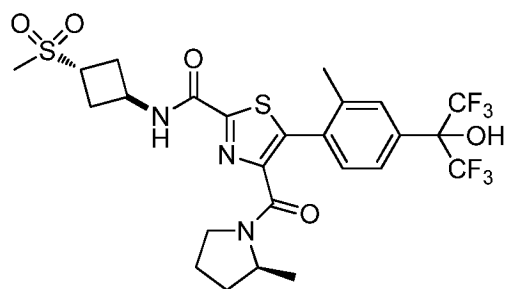
;



;



;



;

и их фармацевтически приемлемых солей.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения содержит соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении также предлагается способ предотвращения, лечения или облегчения RORγt-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства.

В настоящем изобретении предлагается способ предотвращения, лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, причем указанный синдром, расстройство или заболевание выбирают из группы, состоящей из офтальмологических расстройств, увеита, атеросклероза, ревматоидного артрита, псориаза, псориатического артрита, атопического дерматита, рассеянного склероза, болезни Крона, язвенного колита, анкилозирующего спондилита, нефрита, отторжения аллотрансплантата органа, пневмофиброза, муковисцидоза, почечной недостаточности, сахарного диабета и осложнений диабета, диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии, диабетического ретинита, диабетической микроангиопатии, туберкулеза, хронической обструктивной болезни легких, саркоидоза, инвазивной стафилококковой инфекции, воспаления после хирургического лечения катаракты, аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, хронической крапивницы, системной красной волчанки, бронхиальной астмы, аллергической астмы, устойчивой к стероидам астмы, нейтрофильной астмы, заболеваний периодонта, периодонтита, гингивита, заболевания десен, диастолической кардиомиопатии, инфаркта миокарда, миокардита, хронической сердечной недостаточности, стеноза сосудов, рестеноза, расстройств реперфузии, гломерулонефрита, солидных опухолей и рака, хронического лимфолейкоза, хронического миелолейкоза, множественной миеломы, злокачественной миеломы, болезни Ходжкина, рака мочевого пузыря, молочной железы, шейки матки, ободочной кишки, легкого,

предстательной железы или желудка, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, причем указанный синдром, расстройство или заболевание выбирают из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориаза, хронической обструктивной болезни легких, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, болезни Крона и язвенного колита.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, причем указанный синдром, расстройство или заболевание выбирают из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориаза, хронической обструктивной болезни легких, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, болезни Крона и язвенного колита, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, причем указанный синдром, расстройство или заболевание выбирают из группы, состоящей из воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита, псориаза, хронической обструктивной болезни легких, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, нейтрофильной астмы, устойчивой к стероидам астмы, рассеянного склероза и системной красной волчанки, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, причем указанный синдром, расстройство или заболевание выбирают из группы, состоящей из ревматоидного артрита и псориаза, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или



лекарственного средства.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания у требующего этого субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы I или его композиции или лекарственного средства в комбинированной терапии с одним или более противовоспалительными агентами или иммуносупрессивными агентами, причем указанный синдром, расстройство или заболевание выбирают из группы, состоящей из ревматоидного артрита и псориаза.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, причем указанный синдром, расстройство или заболевание представляет собой ревматоидный артрит, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, причем указанный синдром, расстройство или заболевание представляет собой псориаз, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, причем указанный синдром, расстройство или заболевание представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, причем указанный синдром, расстройство или заболевание представляет собой псориазический артрит, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или

облегчения синдрома, расстройства или заболевания, причем указанный синдром, расстройство или заболевание представляет собой анкилозирующий спондилит, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или облегчения воспалительного заболевания кишечника, причем указанное воспалительное заболевание кишечника представляет собой болезнь Крона, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или облегчения воспалительного заболевания кишечника, причем указанное воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, причем указанный синдром, расстройство или заболевание представляет собой нейтрофильную астму, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, причем указанный синдром, расстройство или заболевание представляет собой устойчивую к стероидам астму, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, причем указанный синдром, расстройство или заболевание представляет собой рассеянный склероз, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или

облегчения синдрома, расстройства или заболевания, причем указанный синдром, расстройство или заболевание представляет собой системную красную волчанку, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства.

Настоящее изобретение также относится к способам модулирования активности ROR $\gamma$ t у млекопитающего путем введения эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения формулы I.

#### Определения

Термин «введение» применительно к способам настоящего изобретения означает способ терапевтического или профилактического предотвращения, лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, как описано в настоящем документе, посредством применения соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства. Такие способы включают введение эффективного количества указанного соединения, формы соединения, композиции или лекарственного средства в разное время в течение курса лечения или вместе с другими соединениями в комбинированной форме. Способы изобретения следует понимать как включающие все известные терапевтические схемы лечения.

Термин «субъект» обозначает пациента, которым может быть животное, как правило, млекопитающее, как правило, человек, который является объектом лечения, наблюдения или эксперимента и у которого существует риск (или предрасположенность) развития синдрома, расстройства или заболевания, связанного с аномальной экспрессией ROR $\gamma$ t или чрезмерной экспрессией ROR $\gamma$ t, или обозначает пациента с воспалением, сопровождающим синдромы, расстройства или заболевания, связанные с аномальной экспрессией ROR $\gamma$ t или чрезмерной экспрессией ROR $\gamma$ t.

Термин «эффективное количество» обозначает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологически или медицински значимый отклик со стороны системы тканей организма животного или человека, ожидаемый

исследователем, ветеринаром, врачом или иным специалистом, и который включает предотвращение, лечение или облегчение симптомов синдрома, расстройства или заболевания, на которое направлено лечение.

Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин «композиция» относится к продукту, содержащему установленные компоненты в установленных количествах, а также к любому продукту, который можно получить, прямо или косвенно, из комбинаций установленных компонентов в установленных количествах.

Термин «алкил» обозначает радикалы как с линейной, так и разветвленной цепью, включающие до 12 атомов углерода, предпочтительно до 6 атомов углерода, если не указано иное, и включает, без ограничений, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил, изогексил, гептил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил и додецил. Любая алкильная группа может необязательно содержать заместитель в виде одной группы  $\text{OCH}_3$ , одной группы  $\text{OH}$  или до двух атомов фтора.

Используемый в настоящей заявке термин  $\text{C}(a-b)$  (где  $a$  и  $b$  являются целыми числами, указывающими число атомов углерода) относится к алкильному, алкенильному, алкинильному, алкоксильному или циклоалкильному радикалу или к алкильной части радикала, в названии которого в виде приставки используется слово «алкил» и который содержит от  $a$  до  $b$  атомов углерода включительно. Например,  $\text{C}(1-4)$  означает радикал, содержащий 1, 2, 3 или 4 атома углерода.

Термин «циклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или бициклическому углеводородному кольцевому радикалу, полученному посредством удаления одного атома водорода от одного атома углерода, образующего кольцо. Типичные циклоалкильные радикалы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Дополнительные примеры включают  $\text{C}(3-6)$  циклоалкил,  $\text{C}(5-8)$  циклоалкил, декагидронафталинил и 2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-

инденил. Любая циклоалкильная группа может быть необязательно замещена одной группой ОСН<sub>3</sub>, одной группой ОН или содержать в качестве заместителей до двух атомов фтора.

Подразумевается, что в настоящем документе термин «тиофенил» описывает радикал, образованный путем удаления одного

атома водорода из молекулы со структурой: .

Фармацевтически приемлемые соли

Фармацевтически приемлемые кислые/анионные соли включают, без ограничений, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бигартрат, бромид, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумарат, глицептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, памоат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат и триэтиодид. Органические или неорганические кислоты включают, без ограничений, йодистоводородную, перхлорную, серную, фосфорную, пропионовую, гликолевую, метансульфоновую, гидроксиэтансульфоновую, щавелевую, 2-нафталинсульфоновую, п-толуолсульфоновую, циклогексансульфаминовую, сахариную или трифторуксусную кислоту.

Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают, без ограничений, соли алюминия, 2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диол (также известен как трис (гидроксиметил) аминометан, трометан или «трис»), соли аммония, бензатин, трет-бутиламин, соли кальция, кальция глюконат, кальция гидрохлорид, хлорпрокаин, холин, холина бикарбонат, холина хлорид, циклогексиламин, диэтанолламин, этилендиамин, соли лития, LiOMe, L-лизин, соли магния, меглумин, NH<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>OH, N-метил-D-глюкамин, пиперидин, соли калия, калия-трет-бутоксид, калия гидрохлорид (гидрат), прокаин, хинин, соли натрия, натрия карбонат, натрия-2-этилгексаноат, натрия

гидроксид, триэтаноламин или соли цинка.

#### Способы применения

Настоящее изобретение относится к способу предотвращения, лечения или облегчения ROR $\gamma$ t-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающему введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения формулы I или его формы, композиции или лекарственного средства.

Поскольку ROR $\gamma$ t представляет собой N-концевую изоформу ROR $\gamma$ , следует понимать, что соединения настоящего изобретения, которые представляют собой модуляторы ROR $\gamma$ t, вероятно, также могут быть модуляторами ROR $\gamma$ . Следовательно, подразумевается, что механистическое описание «модуляторы ROR $\gamma$ t» также охватывает модуляторы ROR $\gamma$ .

При использовании в качестве модуляторов ROR $\gamma$ t соединения настоящего изобретения можно вводить в эффективном количестве в пределах диапазона доз от около 0,5 мг до около 10 г, предпочтительно от около 0,5 мг до около 5 г, однократно или в несколько приемов в сутки. На вводимую дозу будут влиять такие факторы, как способ введения, состояние здоровья, масса тела и возраст пациента, периодичность лечения и наличие сопутствующих и не связанных с данным типом лечения.

Специалисту в данной области также очевидно, что терапевтически эффективная доза соединений настоящего изобретения или содержащей их фармацевтической композиции будет варьироваться в зависимости от желаемого эффекта. Следовательно, специалист в данной области легко определит оптимальные дозы для введения, и они будут варьироваться в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения, концентрации препарата и степени прогрессирования состояния заболевания. Кроме того, факторы, связанные с конкретным субъектом, получающим лечение, включая возраст субъекта, массу тела, рацион питания и время введения, приводят к необходимости корректировки дозы до соответствующего терапевтического уровня. Следовательно, приведенные выше дозы представляют собой примеры для среднего случая. Несомненно, возможны индивидуальные обстоятельства,

требующие применения более высоких или более низких диапазонов дозы, которые входят в объем настоящего изобретения.

Соединения формулы I можно составлять в фармацевтические композиции, содержащие любой из известных фармацевтически приемлемых носителей. Примеры носителей включают, без ограничений, любые приемлемые растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты и изотоничные агенты. Примеры эксципиентов, которые могут представлять собой компоненты состава, включают наполнители, связующие вещества, разрыхлители и смазывающие вещества.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I включают традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли, образованные из неорганических или органических кислот или оснований. Примеры таких кислотно-аддитивных солей включают ацетат, адипат, бензоат, бензолсульфонат, цитрат, камфорат, додецилсульфат, гидрохлорид, гидробромид, лактат, малеат, метансульфонат, нитрат, оксалат, пивалат, пропионат, сукцинат, сульфат и тартрат. Основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов, таких как натрий и калий, соли щелочноземельных металлов, таких как кальций и магний, соли органических оснований, такие как дициклогексаминовые соли, а также соли аминокислот, таких как аргинин. Кроме того, основные азотсодержащие группы могут переводиться в четвертичное состояние с помощью, например, алкилгалогенидов.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно вводить любыми способами, подходящими для намеченной цели. Примеры включают парентеральное, подкожное, внутривенное, внутримышечное, интраперитонеальное, трансдермальное буккальное введение или закапывание в глаза. Альтернативно или одновременно возможно пероральное введение. Подходящие растворимые составы для парентерального введения включают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме, например, водорастворимые соли, кислые растворы, щелочные растворы, растворы в воде с добавлением декстрозы, изотонические углеводные растворы и комплексы включения с циклодекстрином.

Настоящее изобретение также охватывает способ получения

фармацевтической композиции, включающий смешивание фармацевтически приемлемого носителя с любым из соединений настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, полученные путем смешивания фармацевтически приемлемого носителя с любым из соединений настоящего изобретения.

#### Полиморфы и сольваты

Кроме того, соединения настоящего изобретения могут существовать в одной или более полиморфных или аморфных кристаллических формах, и подразумевается, что они входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, соединения могут образовывать сольваты, например, с водой (т. е. гидраты) или обычными органическими растворителями. В настоящем документе термин «сольват» означает физическую связь соединений настоящего изобретения с одной или более молекулами растворителя. Такое физическое связывание включает разные степени ионной и ковалентной связи, включая водородную связь. В определенных случаях существует возможность выделять сольват, например, если одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Подразумевается, что термин «сольват» охватывает как сольваты в фазе раствора, так и сольваты со способностью к выделению. Не имеющие ограничительного характера примеры приемлемых сольватов включают этанолаты, метанолаты и т. п.

Подразумевается, что в объем настоящего изобретения включены полиморфы и сольваты соединений настоящего изобретения. Таким образом, в способах лечения настоящего изобретения термин «введение» охватывает средства для лечения, облегчения или предотвращения синдрома, расстройства или заболевания, описанного в настоящем документе, с помощью соединений настоящего изобретения или их полиморфов или сольватов, очевидно включенных в объем настоящего изобретения, хотя и не описанных конкретно.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного в формуле I, в качестве лекарственного средства.



В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного в формуле I, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с повышенной или патологической активностью ROR $\gamma$ t.

В объем настоящего изобретения включены пролекарства соединений настоящего изобретения. В целом такие пролекарства представляют собой функциональные производные соединений, которые *in vivo* легко превращаются в требуемое соединение. Таким образом, в способах лечения настоящего изобретения термин «введение» охватывает лечение различных описанных расстройств с использованием конкретного описанного соединения или с использованием соединения, которое не было конкретно описано, но которое превращается в установленное соединение *in vivo* после введения субъекту. Общепринятые процедуры выбора и получения приемлемых производных пролекарств описаны, например, в публикации *Design of Prodrugs*, ed. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Кроме того, предполагается, что в объеме настоящего изобретения любой элемент, конкретно упоминаемый применительно к соединению формулы I, будет включать в себя все изотопы и смеси изотопов указанного элемента, которые встречаются в природе или получены синтетически, с природной распространенностью или в обогащенной изотопами форме. Например, упоминание водорода также относится к  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D) и  $^3\text{H}$  (T). Аналогично упоминание углерода и кислорода включает в сферу охвата  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , и  $^{14}\text{C}$ , и  $^{16}\text{O}$ , и  $^{18}\text{O}$  соответственно. Изотопы могут быть радиоактивными или нерадиоактивными. Содержащие радиоактивную метку соединения формулы I могут содержать радиоактивный изотоп, выбранный из группы, состоящей из  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{82}\text{Br}$ . Предпочтительно радиоактивный изотоп выбирают из группы, состоящей из  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$ .

Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в виде атропоизомеров. Атропоизомеры представляют собой стереоизомеры, полученные путем затрудненного поворота вокруг одинарных связей, причем барьер стерической деформации при повороте достаточно высок, чтобы можно было выделить

конформеры. Следует понимать, что все такие конформеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

Когда соединения в соответствии с настоящим изобретением имеют, по меньшей мере, один стереоцентр, они могут соответственно существовать в форме энантиомеров или диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

Если в ходе способов получения соединений в соответствии с настоящим изобретением образуются смеси стереоизомеров, данные стереоизомеры можно выделить традиционными методами, такими как препаративная хроматография. Соединения можно получить в рацемической форме, или отдельные энантиомеры можно получить в результате энантиоспецифического синтеза или посредством разделения. Соединения можно, например, разделить на составляющие их энантиомеры стандартными методиками, такими как формирование диастереомерных пар посредством формирования соли с оптически активной кислотой, такой как (-)-ди-п-толуоил-D-винная кислота и/или (+)-ди-п-толуоил-L-винная кислота, с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободного основания. Соединения также можно разделить посредством формирования диастереомерных сложных эфиров или амидов с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного соединения. Альтернативно соединения можно разделить с помощью хиральной ВЭЖХ-колонки.

В ходе любого из способов получения соединений настоящего изобретения может возникнуть необходимость и/или желание защитить чувствительные или реакционноспособные группы на любой из рассматриваемых молекул. Для данных целей можно использовать стандартные защитные группы, такие как группы, описанные в публикациях *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и *T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Защитные группы можно впоследствии удалить на любой удобной для этого стадии с помощью способов, известных в данной области.

#### Сокращения

Здесь и в остальном тексте настоящей заявки используются

приведенные ниже сокращения.

Ac	ацетил
br	уширенный
bu	бутил
cataCXium® A	ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин
CDI	карбонилдиимидазол
cy	циклогексил
d	дублет
dba	дибензилиденацетон
DABCO	1,4-диазабцикло[2.2.2]октан
DAST	трифторид диэтиламиносеры
DCM	дихлорметан
DEA	диэтиламин
Периодинан Мартина	Десса - 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодоксол-3-(1H)-он
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцин
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин (основание Хенига)
DME	1,2-диметоксиэтан
DMA	N,N-диметилацетамид
DMF	N,N-диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид
EtOAc	этилацетат
ИЭР	ионизация электрораспылением
Et	этил
FCC	колоночная флэш-хроматография
ч	час (-ы)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
HOBT	1-гидроксибензотриазол
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
Гц	Герц
IPA	изопропиловый спирт
МС	масс-спектрометрия

m	мультиплет
m-CPBA	мета-хлорпероксибензойная кислота
M	молярный (моль/л)
Me	метил
MПа	мегапаскаль
NBS	N-бромсукцинимид
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
PE	петролейный простой эфир
Ph	фенил
Piv	пивалоил (Me <sub>3</sub> CCO)
PMB	4-метоксибензил
м. д.	миллионные доли
Psi	фунты на квадратный дюйм
к	квартет
КТ	комнатная температура
с	синглет
SEMCl	(2-(хлорметокси)этил)триметилсилан
т	триплет
t-bu	третичный бутил
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TEA	триэтиламин
TEMPO	(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксиданил
TFA	трифторуксусная кислота
TFAA	ангидрид трифторуксусной кислоты
THF	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
TMS	триметилсилил
Ts	тозил

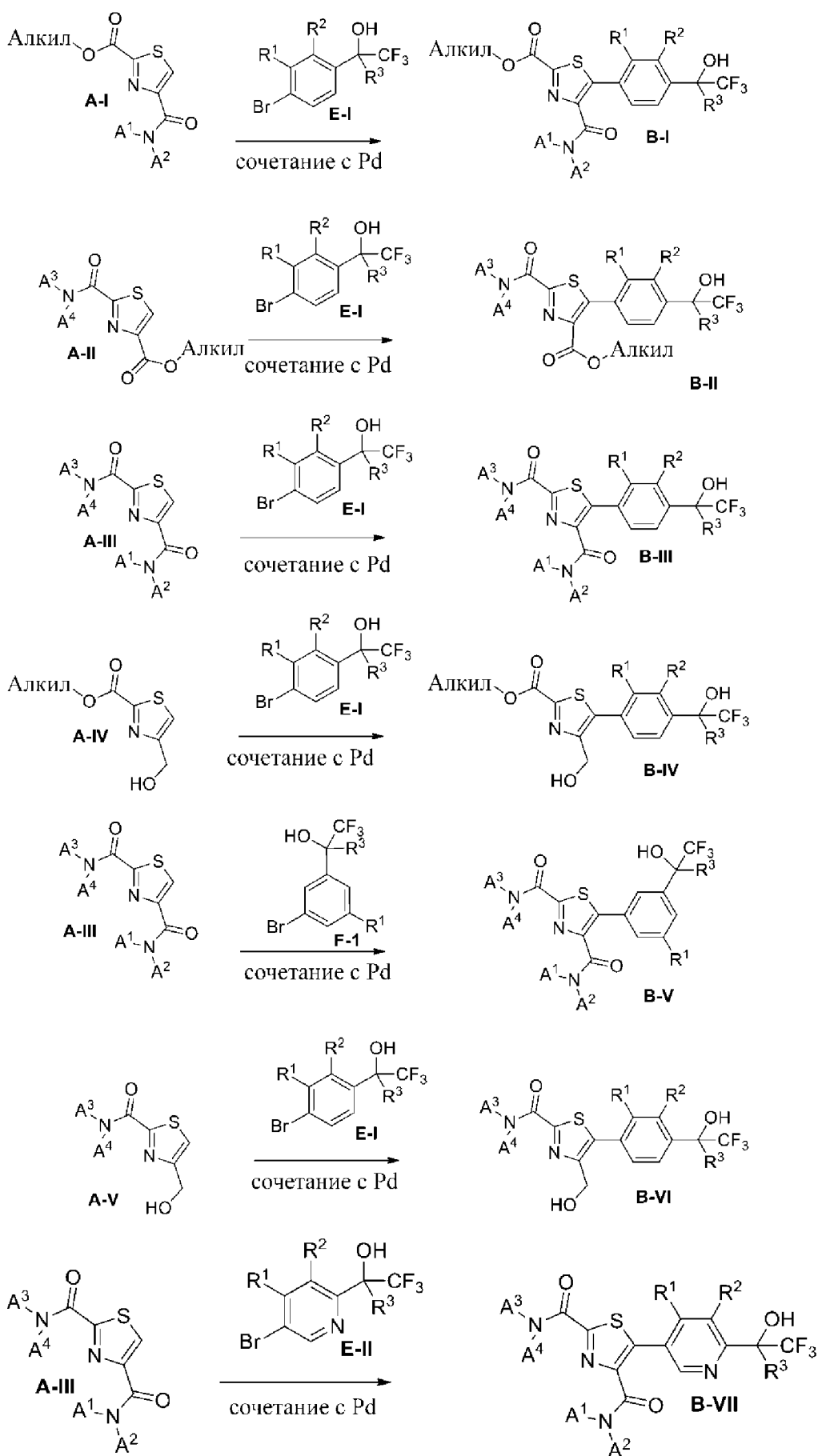
#### Общие схемы

Соединения формулы I настоящего изобретения можно синтезировать в соответствии с общими способами синтеза, известными специалистам в данной области. Подразумевается, что следующие схемы проведения реакции представляют собой репрезентативные примеры настоящего изобретения и ни в коей мере не ограничивают настоящее изобретение.

Соединения настоящего изобретения можно получать в

соответствии со схемами 1-5. Сочетание арильной группы с тиазольным кольцом соединений формулы I можно выполнить посредством сочетания бромарильных/гетероарильных составляющих блоков E-I/II или F-I с тиазольным производным A-I-V в присутствии палладиевого катализатора с использованием приемлемых лигандов, растворителей, добавок и температур с образованием тиазолов от B-I до B-VII, содержащих 5-арильный/гетероарильный заместитель (схема 1). Тиазольные реагенты могут содержать в положениях 2 и 4 заместитель в виде либо сложноэфирной группы (A-I, A-II, A-IV), амидной группы (A-I-III, A-V) или алкильной группы (A-IV-V).

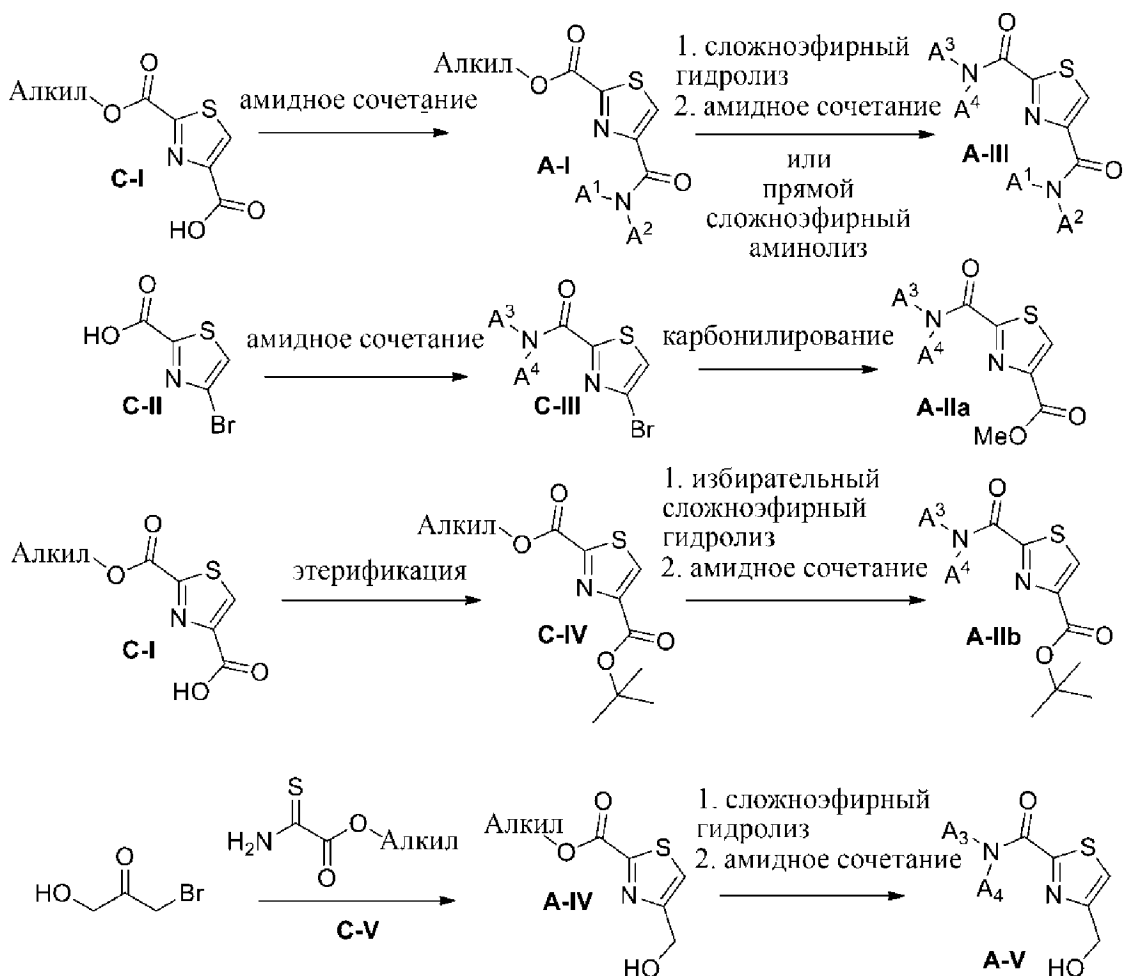
Схема 1



На схеме 2 показано получение тиазольных производных А-I-V. А-I и А-III можно получить стандартными способами образования

амидной связи и сложноэфирного гидролиза, которые начинаются с 2-(алкоксикарбонил)тиазол-4-карбоновой кислоты. Альтернативно промежуточные соединения А-I могут подвергаться непосредственному аминолизу аминами в подходящих растворителях и при подходящих температурах с получением А-III. Тиазольные сложные эфиры А-II можно получить либо посредством первого амидного сочетания 2-карбоксибромтиазола С-II с последующим карбонилированием с получением сложного метилового эфира тиазола А-IIa, либо формированием из С-I сложного эфира третичного бутила С-IV с последующим селективным гидролизом эфира в положении 2 тиазольного кольца и конечной реакцией амидного сочетания с получением А-IIb. Тиазольное производное А-IV можно получить с помощью этапа циклоконденсации из 1-бром-3-гидроксипропан-2-она и алкил 2-амино-2-тиоксоацетата С-V. Сложноэфирный гидролиз А-IV с последующим амидным сочетанием обеспечивает получение промежуточного соединения А-V (схема 2).

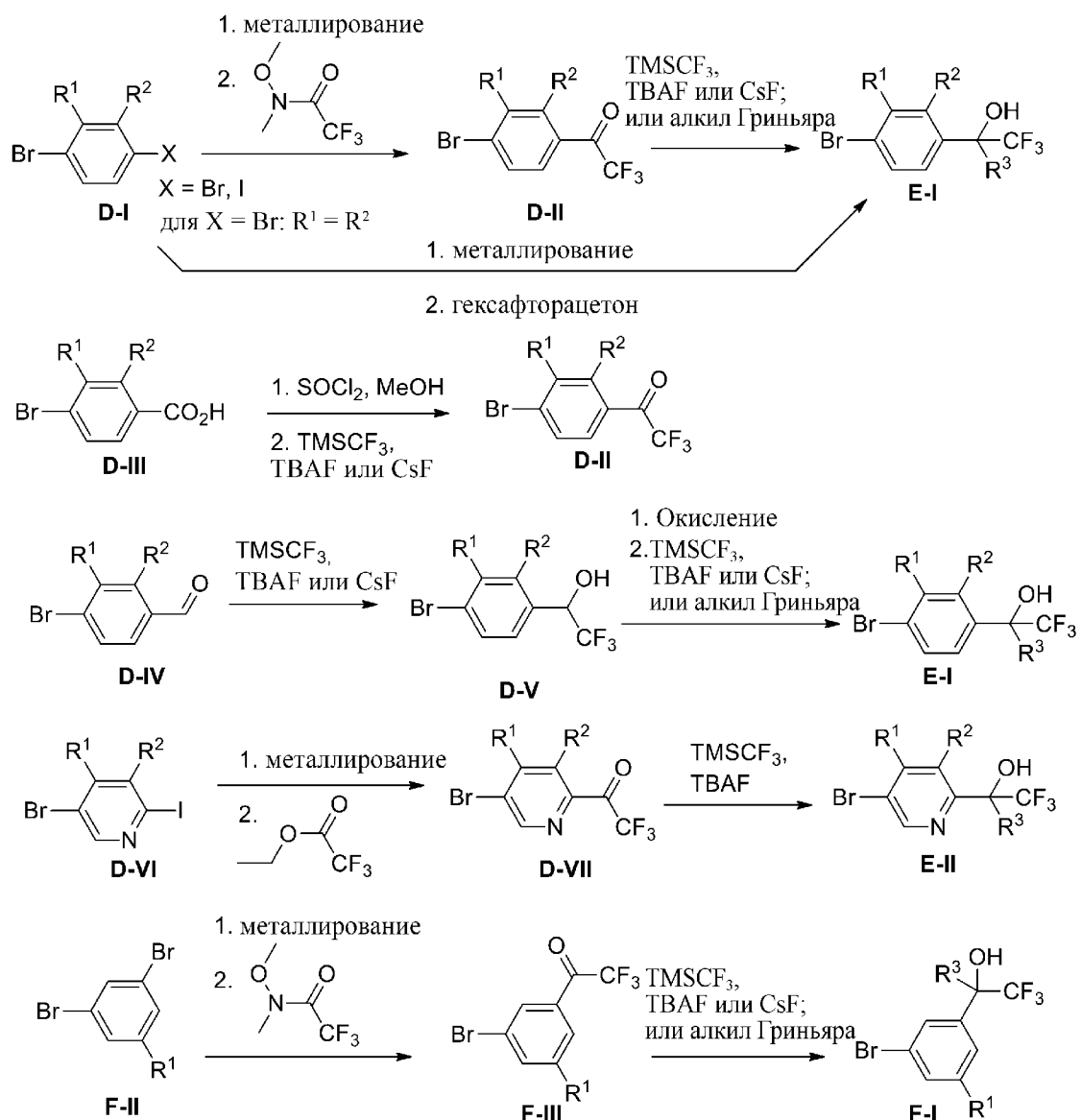
Схема 2



Получение бромарильных/гетероарильных производных E-I/E-II/F-I показано на схеме 3. 1,4-дибром- или 1-бром-4-йод-ароматические соединения можно использовать как реагенты для реакции металлирования, т. е. литирования н-бутил-литием, или образования реагента Гриньяра с использованием хлорида изопропилмагния. 1,4-Дибромароматические соединения должны иметь идентичные заместители R1 и R2. Металлированные соединения могут реагировать с амидом Вайнреба трифторуксусной кислоты с образованием 1-бром-4-трифторацетильных производных D-II. Альтернативно металлированные соединения могут реагировать с гексафторацетоном с непосредственным образованием трифторацетоновых спиртов E-I, где R3 представляет собой CF<sub>3</sub>-группу. Трифторметилловые спирты E-I можно получить посредством реакции D-II с TMSCF<sub>3</sub> в присутствии источника фторида или посредством реакции с алкильным реагентом Гриньяра. Промежуточные соединения D-II можно также образовать посредством реакции 1-бром-4-алкоксикарбонилароматических соединений, которые можно получить из соответствующих 4-бромбензойных кислот (D-III) посредством этерификации с использованием таких реагентов, как тионилхлорид и метанол, с TMSCF<sub>3</sub> в присутствии источника фторида. Альтернативно промежуточное соединение D-II можно получить из 1-бром-4-формильных ароматических соединений посредством реакции с TMSCF<sub>3</sub> в присутствии источника фторида и последующего окисления (схема 3). 5-Бром-2-йодпиридины (D-VI) можно использовать как реагенты для реакции металлирования, т. е. литирования н-бутиллитием, и металлированные соединения могут реагировать с этилтрифторацетатом с образованием 5-бром-2-трифторацетилпиридиновых производных D-VII. Трифторметилловые спирты E-II можно получить посредством реакции D-II с TMSCF<sub>3</sub> в присутствии источника фторида. 1,3-Дибромарильные производные F-II можно металлировать, т. е. литировать н-бутиллитием, и последующая реакция с амидом Вайнреба трифторуксусной кислоты приведет к образованию 1-бром-3-трифторацетилловых производных F-III. Трифторметилловые спирты F-I можно получить посредством реакции F-III с TMSCF<sub>3</sub> в присутствии источника фторида или посредством реакции с алкильным реагентом Гриньяра.



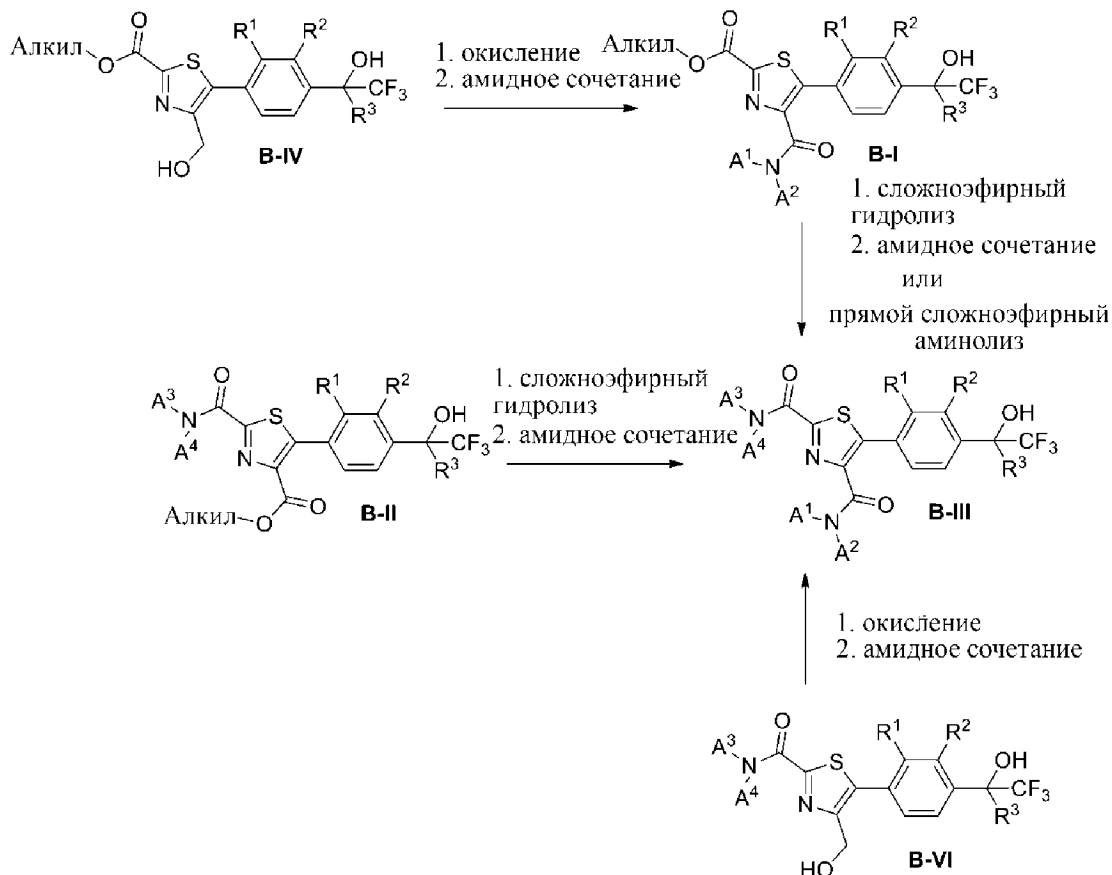
Схема 3



Альтернативный путь синтеза для получения соединений формулы В-III настоящего изобретения показан на схеме 4. Начиная с продуктов В-IV, В-I или В-II катализируемых палладием реакций сочетания (как показано на схеме 1), гидроксиметильное промежуточное соединение В-IV можно окислить до соответствующей карбоновой кислоты, которую можно использовать в реакции амидного сочетания с получением промежуточных соединений В-I. Как В-I, так и В-II можно преобразовывать в соединения настоящего изобретения В-III посредством первоначального сложноэфирного гидролиза и последующей реакции амидного сочетания. Альтернативно промежуточные соединения В-I могут подвергаться непосредственному аминолизу аминами в подходящих растворителях и при подходящих температурах с получением

соединений настоящего изобретения B-III в один этап. В другом альтернативном пути соединения формулы B-III можно получить из промежуточного соединения B-VI через окисление с последующим амидным сочетанием (схема 4).

Схема 4

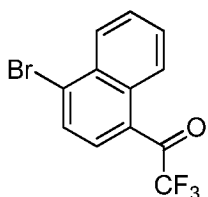


### Примеры

Соединения настоящего изобретения можно получить с помощью способов, известных специалистам в данной области. Предполагается, что следующие примеры представляют собой репрезентативные примеры настоящего изобретения и ни в коей мере не ограничивают настоящее изобретение.

Промежуточное соединение 1: этап а

1-(4-Бромнафталин-1-ил)-2,2,2-трифторэтанон

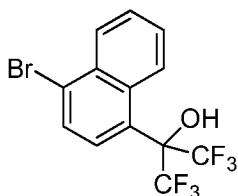


К раствору 1,4-дибромнафталина (28,6 г, 100 ммоль) в безводном THF (200 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане, 44 мл,

110 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота и раствор перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Полученный раствор медленно добавляли к раствору 2,2,2-трифтор-N-метокси-N-метилацетамида (23,5 г, 148 ммоль) в безводном THF (250 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и раствор перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Раствор гасили водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и дважды экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=100/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла.

Промежуточное соединение 1

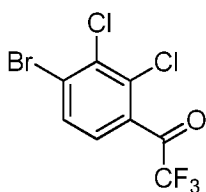
2-(4-Бромнафталин-1-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол



К раствору 1-(4-бромнафталин-1-ил)-2,2,2-трифторэтанона (27,4 г, 90,4 ммоль, промежуточное соединение 1, этап а) и  $\text{TMSCF}_3$  (64,1 г, 452 ммоль) в безводном THF (250 мл) добавляли раствор TBAF (35,9 г, 136 ммоль) в безводном THF (350 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  и раствор перемешивали при КТ в течение ночи. Полученный раствор гасили 1 н. водным раствором  $\text{HCl}$ , разбавляли EtOAc и разделяли два слоя. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали до сухого остатка и очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=5/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 2: этап а

1-(4-Бром-2,3-дихлорфенил)-2,2,2-трифторэтанон



К раствору 1-бром-2,3-дихлор-4-йодбензола (3,52 г, 10,0

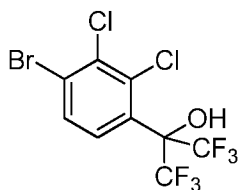
ммоль) в безводном THF (20 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане, 4,4 мл, 11,0 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота и раствор перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Полученный раствор медленно добавляли к раствору 2,2,2-трифтор-N-метокси-N-метил-ацетамида (2,35 г, 14,8 ммоль) в безводном THF (25,0 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и раствор перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Раствор гасили водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и дважды экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=100/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла.

Альтернативный синтез промежуточного соединения 2: этап а

В колбу добавляли 1-бром-2,3-дихлор-4-йодбензол (30,0 г, 85,3 ммоль) и THF (240 мл). Эту смесь охлаждали до  $-85\dots-78^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляли i-PrMgCl·LiCl (78,7 мл, 1,3 М в THF, 102 ммоль). Затем одной порцией добавляли 2,2,2-трифтор-N-метокси-N-метилацетамид (20,1 г, 128 ммоль). Смесь нагревали до  $20-25^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (120 мл) и разбавляли EtOAc (150 мл). Слои разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали с использованием EtOAc (90 мл). Объединенные органические фазы последовательно промывали водой (60 мл), солевым раствором (60 мл) и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 2

2-(4-Бром-2,3-дихлорфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол



К раствору 1-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-2,2,2-трифторэтанона

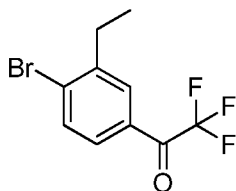
(1,99 г, 6,18 ммоль, промежуточное соединение 2, этап а) и  $\text{TMSCF}_3$  (4,38 г, 30,9 ммоль) в безводном THF (30 мл) добавляли раствор TBAF (2,45 г, 9,27 ммоль) в безводном THF (25 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и раствор перемешивали при КТ в течение ночи. Полученный раствор гасили 1 н. водным раствором HCl, разбавляли EtOAc и разделяли два слоя. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали до сухого остатка и очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=5/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

#### Альтернативный синтез промежуточного соединения 2

В колбу добавляли 1-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-2,2,2-трифторэтанон (10,0 г, 31,1 ммоль, промежуточное соединение 2, этап а), THF (10 мл) и  $\text{TMSCF}_3$  (22,1 г, 155 ммоль). Эту смесь перемешивали, охлаждали до  $-15\dots-10^\circ\text{C}$  и по каплям добавляли TBAF (14,3 г, 46,6 ммоль) в THF (40 мл). Затем реакцию гасили 2 н. водным раствором HCl (78 мл), разбавленным EtOAc (50 мл) и разделяли. Органическую фазу последовательно промывали водой (40 мл), солевым раствором (40 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в гептане (50 мл) и одной порцией добавляли DABCO (1,7 г, 15,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи и осадок промывали гептаном (10 мл x 2). Осадок растворяли в EtOAc (100 мл), промывали 1 н. водным раствором HCl (30 мл x 3) и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости.

#### Промежуточное соединение 3: этап а

##### 1-(4-Бром-3-этилфенил)-2,2,2-трифторэтанон

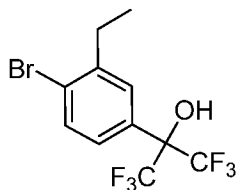


К раствору метил 4-бром-3-этилбензоата (1,0 г, 4,11 ммоль) и  $\text{TMSCF}_3$  (901 мг, 6,17 ммоль) в безводном толуоле (15 мл) медленно добавляли TBAF (65,3 мг, 0,250 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и раствор перемешивали при КТ в течение 20 ч, а затем нагревали при  $50^\circ\text{C}$  в

течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали до КТ, гасили 1 н. водным раствором HCl и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 3

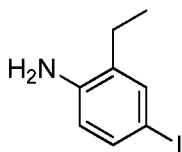
2-(4-Бром-3-этилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол



К раствору метил 1-(4-бром-3-этилфенил)-2,2,2-трифторэтанона (1,63 г, 4,11 ммоль, промежуточное соединение 3, этап а) и TMSCF<sub>3</sub> (901 мг, 6,17 ммоль) в безводном THF (10 мл) медленно добавляли TBAF (65,3 мг, 0,25 ммоль) при 0°C и раствор перемешивали при КТ в течение 5 ч. Полученный раствор гасили 1 н водной HCl и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и очищали посредством FCC на силикагеле (PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Альтернативный синтез промежуточного соединения 3: этап аа

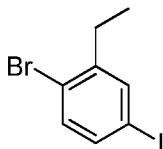
2-Этил-4-йоданилин



К раствору 2-этиланилина (20,0 г, 165 ммоль), NaHCO<sub>3</sub> (24,0 г, 286 ммоль), MeOH (150 мл) и H<sub>2</sub>O (150 мл) при 0°C порциями добавляли йод (46,0 г, 181 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов с постепенным нагреванием до комнатной температуры, после чего выливали в воду (250 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (300 мл x 2). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного

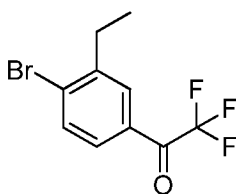
продукта, который очищали посредством ФСС на силикагеле (PE/EtOAc=от 100/1 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Альтернативный синтез промежуточного соединения 3: этап bb  
1-Бром-2-этил-4-йодбензол



К раствору, состоящему из 2-этил-4-йоданилина (16 г, 65 ммоль, промежуточное соединение 3, этап aa), моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (14,6 г, 77,6 ммоль), бромида тетрабутиламмония (41,7 г, 129 ммоль), CuBr<sub>2</sub> (13 мг, 0,059 ммоль) и ацетонитрила (150 мл) по каплям добавляли трет-бутилнитрит (8,0 г, 78 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего выливали в воду (250 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (300 мл x 3). Объединенные экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который очищали посредством ФСС на силикагеле (PE/EtOAc=от 50/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Альтернативный синтез промежуточного соединения 3: этап cc  
1-(4-Бром-3-этилфенил)-2,2,2-трифторэтанон

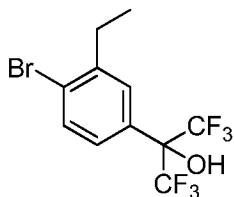


К раствору 1-бром-2-этил-4-йодбензола (2,0 г, 6,4 ммоль, промежуточное соединение 3, этап bb) и безводного THF (30 мл) при -78°C по каплям добавляли i-PrMgCl•LiCl (5,9 мл, 1,3 М в THF, 7,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут и затем обрабатывали 2,2,2-трифтор-N-метокси-N-метилацетамидом (2,0 г, 13 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч с постепенным нагреванием до комнатной температуры в атмосфере N<sub>2</sub>, после чего выливали в воду (50 мл) и

экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=от 100/1 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Альтернативный синтез промежуточного соединения 3

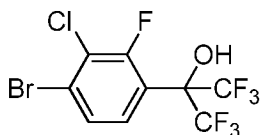
2-(4-Бром-3-этилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол



К раствору 1-(4-бром-3-этилфенил)-2,2,2-трифторэтанона (6,0 г, 21 ммоль, промежуточное соединение 3, этап сс), триметил(трифторметил)силана (15,2 г, 107 ммоль) и безводного THF (100 мл) при -15°C по каплям добавляли фторид тетрабутиламмония (32 мл, 1 М в THF, 32 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч с постепенным нагреванием до комнатной температуры, после чего выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (200 мл x 2). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=от 100/1 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 3/1

2-(4-Бром-3-хлор-2-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол

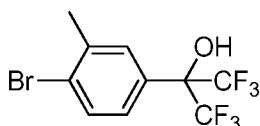


Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 3, с использованием на этапе а метил 4-бром-3-хлор-2-фторбензоата вместо метил 4-бром-3-этилбензоата.

Промежуточное соединение 3/2

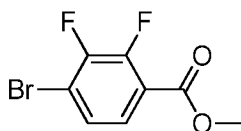
2-(4-Бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол





Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 3, с использованием на этапе а метил 4-бром-3-метилбензоата вместо метил 4-бром-3-этилбензоата.

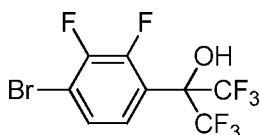
Промежуточное соединение 3/3: этап а  
Метил 4-бром-2,3-дифторбензоат



К раствору 4-бром-2,3-дифторбензойной кислоты (10,6 г, 44,7 ммоль) в MeOH (80 мл) по каплям добавляли SOCl<sub>2</sub> (10 мл, 137 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, а затем растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл), промывали водой (2×200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле (EtOAc/PE, 1/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

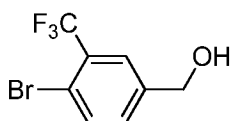
Промежуточное соединение 3/3

2-(4-Бром-2,3-дифторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 3, с использованием на этапе а метил 4-бром-2,3-дифторбензоата (промежуточное соединение 3/3, этап а) вместо метил 4-бром-3-этилбензоата.

Промежуточное соединение 4: этап а  
(4-Бром-3-(трифторметил)фенил)метанол

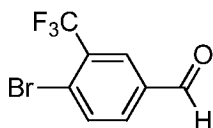


К раствору метил 4-бром-3-(трифторметил)бензоата (2,0 г, 7,1 ммоль) в THF (20 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (403 мг, 10,6 ммоль)

при 0 °С в атмосфере N<sub>2</sub>. После добавления реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (0,4 мл), 15% водным раствором NaOH (0,4 мл) и водой (1,2 мл) при 0 °С. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 4: этап b

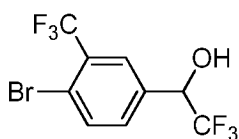
4-Бром-3-(трифторметил) бензальдегид



К раствору (4-бром-3-(трифторметил)фенил)метанола (1,5 г, неочищенный, промежуточное соединение 4, этап а) в DCM (10 мл) добавляли периодинан Десса - Мартина (3,7 г, 8,82 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали DCM (10 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 4: этап с

1-(4-Бром-3-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторэтанол

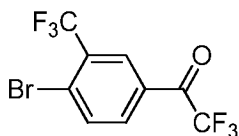


К раствору 4-бром-3-(трифторметил)бензальдегида (1,5 г, неочищенный, промежуточное соединение 4, этап b) в THF (15 мл) добавляли TMSCF<sub>3</sub> (1,30 г, 9,15 ммоль) и CsF (90 мг, 0,59 ммоль) при 0 °С. После добавления реакцию смесь перемешивали при КТ в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 1 н. водный раствор HCl (10 мл) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (10 мл x 3). Объединенную органическую

фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле ( $\text{PE}/\text{EtOAc}=10/1$ ) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 4: этап d

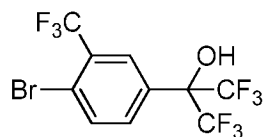
1-(4-Бром-3-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторэтанон



К раствору 1-(4-бром-3-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторэтанола (900 мг, 2,78 ммоль, промежуточное соединение 4, этап с) в DCM (20 мл) добавляли периодинан Десса - Мартина (1,8 г, 4,17 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали DCM (15 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле ( $\text{PE}/\text{EtOAc}=50/1$ ) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 4

2-(4-Бром-3-(трифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол



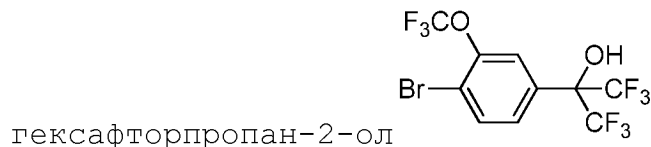
гексафторпропан-2-ол

К раствору 1-(4-бром-3-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторэтанола (800 мг, 2,49 ммоль, промежуточное соединение 4, этап d) в THF (6 мл) добавляли  $\text{TMSCF}_3$  (723 мг, 4,98 ммоль) и  $\text{CsF}$  (38 мг, 0,25 ммоль) при 0 °С. После добавления реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 1 н. водный раствор  $\text{HCl}$  (10 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с использованием  $\text{EtOAc}$  (10 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого

масла.

Промежуточное соединение 4/1

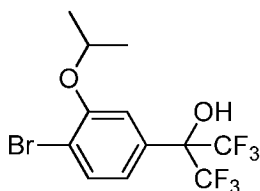
2-(4-Бром-3-(трифторметокси) фенил)-1,1,1,3,3,3-



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 4, с использованием на этапе а метил 4-бром-3-(трифторметокси) бензоата вместо метил 4-бром-3-(трифторметил) бензоата.

Промежуточное соединение 4/2

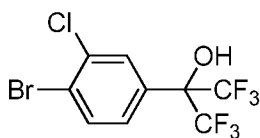
2-(4-Бром-3-изопропоксифенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 4, с использованием на этапе а метил 4-бром-3-(изопропоксифенил) бензоата вместо метил 4-бром-3-(трифторметил) бензоата.

Промежуточное соединение 4/3

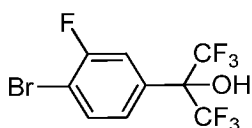
2-(4-Бром-3-хлорфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 4, начиная на этапе с с 4-бром-3-хлорбензальдегида вместо 4-бром-3-(трифторметил) бензальдегида.

Промежуточное соединение 4/4

2-(4-Бром-3-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол

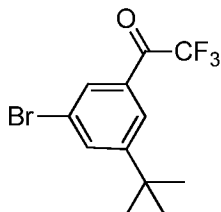


Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 4, начиная на этапе с с 4-бром-3-

фторбензальдегида вместо 4-бром-3-(трифторметил) бензальдегида.

Промежуточное соединение 5: этап а

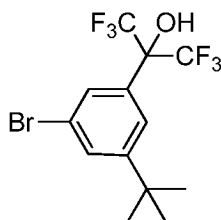
1-(3-Бром-5-(трет-бутил) фенил)-2,2,2-трифторэтанон



К раствору 1,3-дибром-5-(трет-бутил) бензола (5,84 г, 20,0 ммоль) в безводном THF (60 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в THF, 10,0 мл, 25,0 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота и раствор перемешивали в течение 40 минут. Затем при этой температуре медленно добавляли 2,2,2-трифтор-N-метокси-N-метил-ацетамид (3,93 г, 25,0 ммоль), раствор нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Полученную смесь гасили водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали с использованием EtOAc (x 2). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали до сухого остатка и очищали посредством FCC (PE) и затем препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 5

2-(3-Бром-5-(трет-бутил) фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол

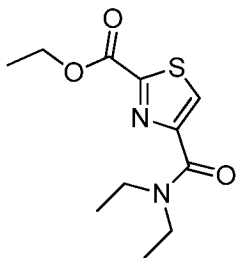


К раствору 1-(3-бром-5-(трет-бутил) фенил)-2,2,2-трифторэтанона (3,77 г, 12,2 ммоль; промежуточное соединение 5, этап а) и (трифторметил)триметилсилана (2,33 мл, 15,0 ммоль) в сухом DME (50 мл) добавляли безводный CsF (60,8 мг, 0,40 ммоль) при КТ в атмосфере азота и смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. Затем добавляли дополнительную порцию  $\text{TMSCF}_3$  (1,00 мл, 6,44 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч, разбавляли 2 н. водным раствором  $\text{HCl}$ , перемешивали в течение 18

ч при КТ и экстрагировали с использованием EtOAc (x 2). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством FCC (PE/EtOAc=10/1) и затем препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 6: этап а

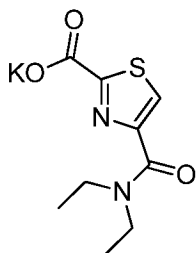
Этил 4-(диэтилкарбамоил)тиазол-2-карбоксилат



Раствор 2-(этоксикарбонил)тиазол-4-карбоновой кислоты (3,60 г, 1,79 ммоль), диэтиламина (5,6 мл, 54,0 ммоль) и NATU (8,17 г, 2,15 ммоль) в DMF (20,0 мл) перемешивали в течение ночи при КТ. Полученный раствор концентрировали до сухого остатка и очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=10/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

Промежуточное соединение 6: этап b

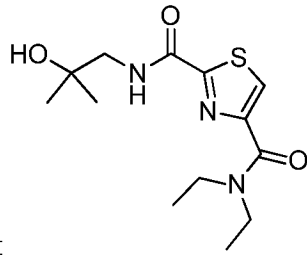
4-(Диэтилкарбамоил)тиазол-2-карбоксилат калия



К раствору этил 4-(диэтилкарбамоил)тиазол-2-карбоксилата (2,56 г, 10,0 ммоль, промежуточный продукт 6, этап а) в растворе EtOH (25 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл) добавляли KOH (1,12 г, 20,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. Раствор концентрировали до сухого остатка и остаток растирали с Et<sub>2</sub>O, фильтровали и сушили под вакуумом с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 6

N<sub>4</sub>,N<sub>4</sub>-Диэтил-N<sub>2</sub>-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2,4-

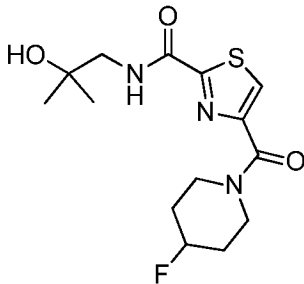


дикарбоксамид

Смесь 4-(диэтилкарбамоил)тиазол-2-карбоксилата калия (2,71 г, 10,0 ммоль, промежуточное соединение 6, этап b), 1-амино-2-метил-пропан-2-ола (981 мг, 11,0 ммоль), НАТУ (4,20 г, 11,0 ммоль) и DIPEA (2,58 г, 20,0 ммоль) в DCM (50 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали с использованием DCM. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=3/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 6/1

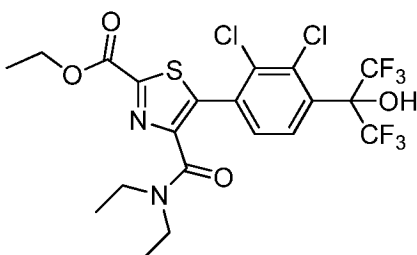
4-(4-Фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 6, с использованием на этапе а 4-фторпиперидина вместо диэтиламина.

Промежуточное соединение 7: этап а

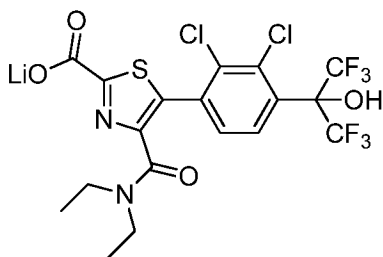
Этил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(диэтилкарбамоил)тиазол-2-карбоксилат



Раствор этил 4-(диэтилкарбамоил)тиазол-2-карбоксилата (720 мг, 2,80 ммоль, промежуточное соединение 6, этап а), 2-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (1,0 г, 2,6 ммоль, промежуточное соединение 2), KOAc (501 мг, 5,10 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (115 мг, 0,512 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (267 мг, 1,02 ммоль) в DMF (10,0 мл) нагревали в атмосфере аргона при 115°C (внутренняя температура) в течение ночи, а затем охлаждали до КТ. Раствор разделяли между EtOAc и H<sub>2</sub>O и слои отделяли. Органическую фазу промывали H<sub>2</sub>O и солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=4/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

Промежуточное соединение 7

5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(диэтилкарбамоил)тиазол-2-карбоксилат лития

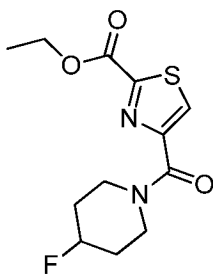


К раствору этил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(диэтилкарбамоил)тиазол-2-карбоксилата (1,14 г, 2,01 ммоль, промежуточное соединение 7, этап а) в смеси MeOH (2 мл), THF (10 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (186 мг, 4,42 ммоль) и раствор перемешивали при КТ в течение 16 ч. Полученный раствор концентрировали до сухого остатка, растирали с Et<sub>2</sub>O и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 8: этап а

Этил 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат

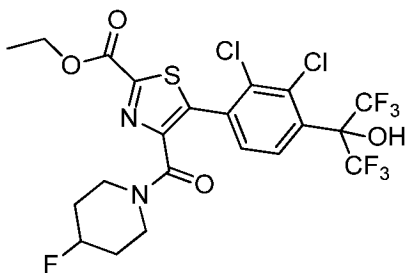




Раствор 2-(этоксикарбонил)тиазол-4-карбоновой кислоты (2,01 г, 10,0 ммоль), гидрохлорида 4-фторпиперидина (1,54 г, 11,0 ммоль), HATU (4,18 г, 11,0 ммоль) и DIPEA (3,87 г, 30,0 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Полученный раствор разбавляли H<sub>2</sub>O и экстрагировали с использованием EtOAc (x 3). Объединенный органический слой последовательно промывали H<sub>2</sub>O (x 3) и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=8/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 8: этап b

Этил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат

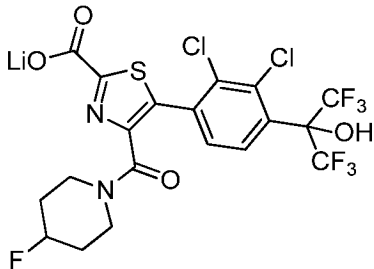


Раствор этил 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (286 мг, 1,00 ммоль, промежуточное соединение 8, этап a), 2-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (392 мг, 1,00 ммоль, промежуточное соединение 2), PPh<sub>3</sub> (300 мг, 1,14 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (30 мг, 0,041 ммоль) в DMF (5 мл) нагревали при 90°C в течение ночи, после чего охлаждали до КТ. Полученный раствор разделяли между EtOAc и H<sub>2</sub>O и слои отделяли. Органическую фазу промывали H<sub>2</sub>O и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством FCC на силикагеле

(PE/EtOAc=5/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 8

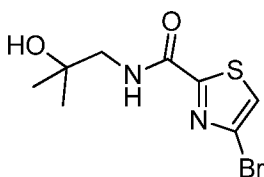
5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат лития



К раствору этил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (1,2 г, 2,0 ммоль, промежуточное соединение 8, этап b) в MeOH/H<sub>2</sub>O (10 мл/1 мл) добавляли LiOH (169 мг, 4,02 ммоль) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при КТ в течение 3 ч, концентрировали до сухого остатка и суспендировали в Et<sub>2</sub>O. Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, фильтровали, промывали Et<sub>2</sub>O и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение 9: этап а

4-Бром-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид

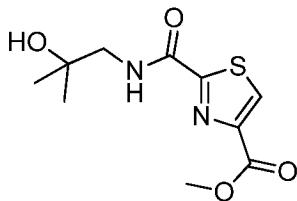


К раствору 4-бромтиазол-2-карбоновой кислоты (50 г, 240 ммоль) в DMF (350 мл) добавляли HOBT (38,9 г, 288 ммоль) при КТ с последующим добавлением 1-амино-2-метилпропан-2-ола (23,5 г, 270 ммоль). Смесь охлаждали до 0°С и добавляли EDCI (69,0 г, 360 ммоль) и TEA (72,8 г, 720 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч, а затем концентрировали до сухого остатка. Остаток разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> с последующей промывкой солевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали,

концентрировали до сухого остатка и очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=4/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 9: этап b

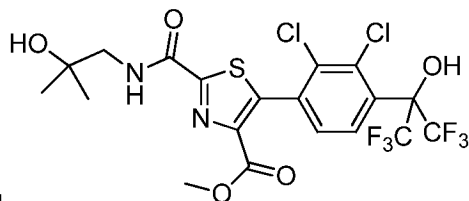
Метил 2-((2-гидрокси-2-метилпропил) карбамоил) тиазол-4-карбоксилат



К раствору 4-бром-N-(2-гидрокси-2-метилпропил) тиазол-2-карбоксамид (46,0 г, 165 ммоль, промежуточное соединение 9, этап a) и TEA (49,9 г, 494 ммоль) в MeOH (1000 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5,0 г, 6,8 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере монооксида углерода (5 МПа) в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь разделяли между DCM и насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=4/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 9: этап c

Метил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил) карбамоил) тиазол-4-



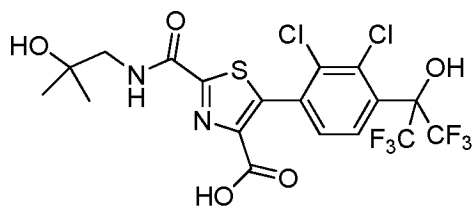
карбоксилат

Раствор 2-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (2,71 г, 6,96 ммоль, промежуточное соединение 2), метил 2-((2-гидрокси-2-метилпропил) карбамоил) тиазол-4-карбоксилата (1,0 г, 3,9 ммоль, промежуточное соединение 9, этап b), KOAc (760 мг, 7,74 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (87 мг, 0,39 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (1,11 г, 4,26 ммоль) в DMF

(15 мл) продували азотом в течение 5 минут, а затем перемешивали при 115°C в течение ночи. Полученный раствор охлаждали до КТ, концентрировали до сухого остатка и очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=от 10/1 до 4/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 9

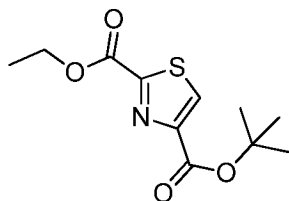
5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоновая кислота



К раствору метил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоксилата (31,0 г, 54,7 ммоль, промежуточное соединение 9, этап с) в MeOH/H<sub>2</sub>O (300 мл/30 мл) добавляли KOH (6,10 г, 109 ммоль) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при КТ в течение ночи и концентрировали до сухого остатка. Добавляли воду (100 мл), pH доводили до 1~2 с помощью 1 н. водного раствора HCl при 0°C и смесь экстрагировали с использованием EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 10: этап а

4-трет-Бутил 2-этил тиазол-2,4-дикарбоксилат

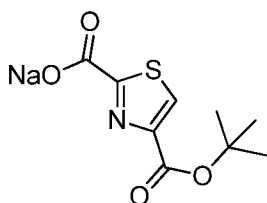


Раствор 2-(этоксикарбонил)тиазол-4-карбоновой кислоты (14,4 г, 70,0 ммоль) в трет-бутиловом спирте (127 мл, 1,33 моль) и пиридине (38,9 мл, 481 ммоль) охлаждали до 0°C в водно-ледяной

бане. Добавляли одной порцией п-толуолсульфонилхлорид (31,3 г, 164 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение около 7 дней при КТ. Полученный раствор разбавляли водой и насыщенным водным раствором  $K_2CO_3$  и перемешивали в течение 30 минут, в результате чего получали темно-коричневую двухфазную смесь. Водный слой экстрагировали с использованием  $Et_2O$  (x 3 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали насыщенным водным раствором  $K_2CO_3$  (x 2) и солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали, концентрировали до сухого остатка и очищали посредством FCC на силикагеле ( $PE/EtOAc$ =от 10/1 до 4/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение 10: этап b

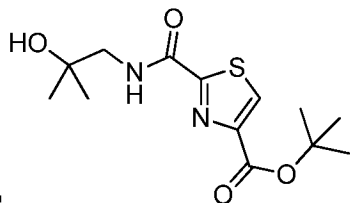
4-(трет-Бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоксилат натрия



Раствор 4-трет-бутил-2-этилтиазол-2,4-дикарбоксилата (13,7 г, 53,2 ммоль, промежуточное соединение 10, этап a) в тетрагидрофуране (200 мл) обрабатывали 2 М водным раствором гидроксида натрия (50 мл) и полученный темный красно-коричневый раствор нагревали при  $50^\circ C$  в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали до КТ и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 10

трет-Бутил 2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-



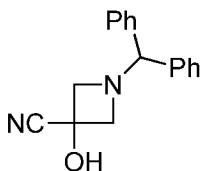
карбоксилат

Раствор 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоксилата натрия (13,7 г, 53,2 ммоль, промежуточное соединение 10, этап b), 1-амино-2-метилпропан-2-ола (6,24 г, 70,0 ммоль), DIPEA

(20,6 г, 160 ммоль) и NATU (28,0 г, 76,0 ммоль) в DMF (500 мл) перемешивали в течение ночи при КТ. Полученный раствор концентрировали до сухого остатка и очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=6/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 11: этап а

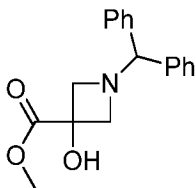
1-Бензгидрил-3-гидроксиазетидин-3-карбонитрил



К раствору 1-бензгидрилазетидин-3-она (1,2 г, 5,0 ммоль) в смеси THF (10 мл) и воды (10 мл) добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (0,84 г, 10,0 ммоль) и KCN (0,4 г, 5 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=20/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 11: этап b

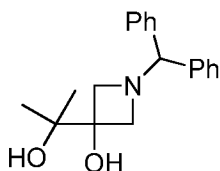
Метил 1-бензгидрил-3-гидроксиазетидин-3-карбоксилат



К раствору 1-бензгидрил-3-гидроксиазетидин-3-карбонитрила (1,0 г, 4,2 ммоль, промежуточное соединение 11, этап а) в MeOH (25 мл) по каплям добавляли концентрированную HCl (10 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 11: этап с

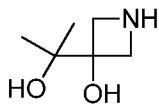
1-Бензгидрил-3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-3-ол



К раствору метил 1-бензгидрил-3-гидроксиазетидин-3-карбоксилата (0,80 г, 2,7 ммоль, промежуточное соединение 11, этап b) в THF (8 мл) по каплям при 0°C добавляли  $\text{CH}_3\text{MgCl}$  (3,6 мл, 11 ммоль, 3 М в простом эфире). После добавления реакцию смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) и экстрагировали с использованием  $\text{EtOAc}$  (30 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле ( $\text{PE}/\text{EtOAc}=1/1$ ) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 11

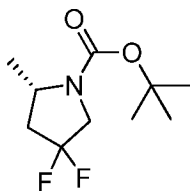
3-(2-Гидроксипропан-2-ил) азетидин-3-ол



К раствору 1-бензгидрил-3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-3-ола (0,3 г, 1 ммоль, промежуточное соединение 11, этап c) в  $\text{MeOH}$  (30 мл) добавляли  $\text{Pd/C}$  (0,2 г, 0,19 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 345 кПа (50 фунтов на квадратный дюйм) водорода при КТ в течение ночи. Смесь фильтровали через пластинку Celite® и твердые вещества промывали метанолом. Объединенные фильтраты концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 12: этап a

(S)-трет-Бутил 4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилат

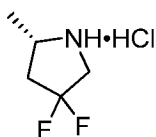


К раствору (S)-трет-бутил 2-метил-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (420 мг, 2,10 ммоль) в  $\text{DCM}$  (5,0 мл) при охлаждении

на льду в атмосфере азота добавляли при перемешивании DAST (0,60 мл, 4,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ и гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Отделенный органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле ( $\text{PE}/\text{EtOAc}=70/1$ ) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 12

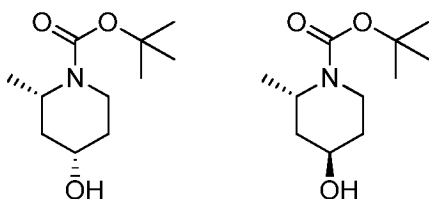
Гидрохлорид (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидина



К раствору (S)-трет-бутил 4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (250 мг, 1,13 ммоль, промежуточное соединение 12, этап а) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли раствор  $\text{HCl}$  в 1,4-диоксане (4 М, 5,0 мл, 20,0 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ , смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде красного твердого вещества.

Промежуточное соединение 13: этап а

(2S,4S)-трет-Бутил 4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилат и (2S,4R)-трет-бутил 4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилат

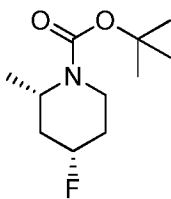


К раствору (S)-трет-бутил 2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (4,0 г, 19 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (40 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (1,04 г, 28,1 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при КТ в течение 1,5 ч, концентрировали до сухого остатка и очищали посредством FCC на силикагеле ( $\text{PE}/\text{EtOAc}=4/1$ ) с получением (2S,4S)-изомера в виде бесцветного масла и (2S,4R)-изомера в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 13: этап б



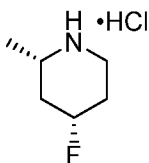
(2S,4S)-трет-Бутил 4-фтор-2-метилпиперидин-1-карбоксилат



К раствору (2S,4R)-трет-бутил 4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,930 ммоль, промежуточное соединение 13, этап а) в DCM (5 мл) медленно добавляли DAST (225 мг, 1,40 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и раствор перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем медленно нагревали до КТ и перемешивали при КТ в течение ночи, гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  при  $0^{\circ}\text{C}$  и экстрагировали с использованием DCM. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством FCC на силикагеле ( $\text{PE}/\text{EtOAc}=20/1$ ) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 13

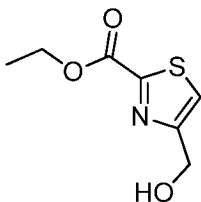
Гидрохлорид (2S,4S)-4-фтор-2-метилпиперидина



К раствору (2S,4S)-трет-бутил 4-фтор-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 0,32 ммоль, промежуточное соединение 13, этап b) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 мл) добавляли  $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$  (15 мл, 2 М) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 14: этап а

Этил 4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксилат

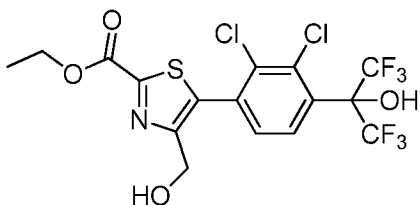


Смесь 1-бром-3-гидроксипропан-2-она (3,0 г, 20 ммоль) в безводном диоксане (100 мл) обрабатывали этил 2-амино-2-

тиоксоацетатом (2,7 г, 20 ммоль) в течение 2 ч при 50 °С, а затем концентрировали до сухого остатка при 50°С с получением сухого желтого твердого вещества. Неочищенный продукт растворяли в насыщенном водном растворе Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 мл) и воде (150 мл). Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (6×50 мл). Затем водный раствор закисляли до pH=2 концентрированным водным раствором HCl, что приводило к образованию осадка. Эту суспензию экстрагировали с использованием EtOAc (3×50 мл). Экстракты объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде красно-коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение 14: этап b

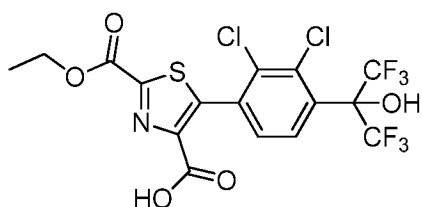
Этил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксилат



К раствору этил 4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксилата (200 мг, 0,78 ммоль, промежуточное соединение 14, этап а) в DMF (10 мл) добавляли 2-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (335 мг, 0,86 ммоль, промежуточное соединение 2), KOAc (153 мг, 1,56 ммоль), PPh<sub>3</sub> (225 мг, 0,86 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (35 мг, 0,16 ммоль) и смесь перемешивали при 110°С в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи. При охлаждении до КТ смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=5/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 14: этап с

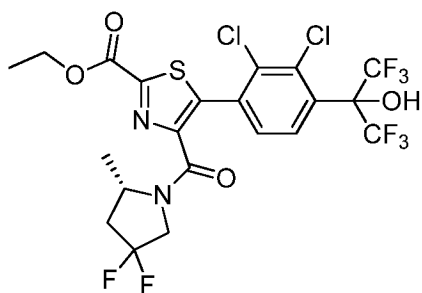
5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(этоксикарбонил)тиазол-4-карбоновая кислота



К раствору этил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксилата (150 мг, 0,30 ммоль; промежуточное соединение 14, этап b) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) и H<sub>2</sub>O (1,5 мл) добавляли диацетат йодбензола (339 мг, 1,05 ммоль) и ТЕМРО (47 мг, 0,30 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч, концентрировали до сухого остатка и экстрагировали с использованием EtOAc (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством FCC на силикагеле (DCM/MeOH=20/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 14

(S)-Этил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат

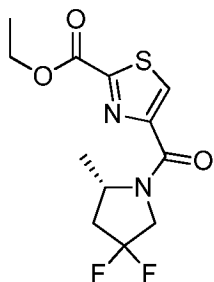


К раствору 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(этоксикарбонил)тиазол-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,19 ммоль; промежуточное соединение 14, этап c) в DMF (5 мл) добавляли гидрохлорид (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидина (31 мг, 0,19 ммоль; промежуточное соединение 12), TEA (30 мг, 0,29 ммоль) и NATU (148 мг, 0,473 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду (25 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым

раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством FCC на силикагеле ( $\text{PE}/\text{EtOAc}=5/1$ ) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 15: этап а

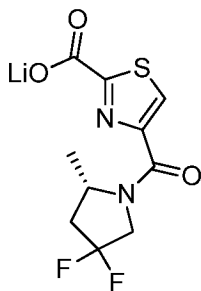
(S)-Этил 4-(4,4-дифтор-2-метоксипирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



К раствору 2-(этоксикарбонил)тиазол-4-карбоновой кислоты (689 мг, 3,43 ммоль) и гидрохлорида (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидина (540 мг, 3,43 ммоль, промежуточное соединение 12) в DMF (10 мл) добавляли TEA (693 мг, 6,86 ммоль) и NATU (2,6 г, 6,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (60 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле ( $\text{PE}/\text{EtOAc}=5/1$ ) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 15: этап b

(S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат лития

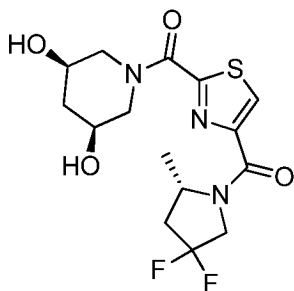


К раствору (S)-этил 4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (500 мг, 1,6 ммоль, промежуточное

соединение 15, этап а) в MeOH (4 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (36 мг, 0,86 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 15

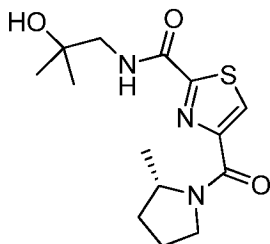
((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-ил) (2-((3R,5S)-3,5-дигидроксипиперидин-1-карбонил)тиазол-4-ил) метанон



К раствору ((S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата лития (400 мг, неочищенное промежуточное соединение 15, этап b) и гидрохлорида (3R,5S)-пиперидин-3,5-диола (215 мг, 1,4 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли TEA (212 мг, 2,10 ммоль) и NATU (1,0 г, 2,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=50/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 15/1

((S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

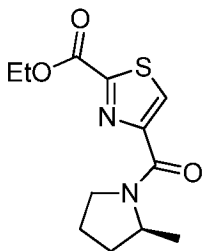


Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 15, с использованием на этапе а) ((S)-2-

метилпирролидина вместо гидрохлорида (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидина, а на конечном этапе 1-амино-2-метилпропан-2-ола вместо гидрохлорида (3R,5S)-пиперидин-3,5-диола.

Альтернативный синтез промежуточного соединения 15/1: этап а

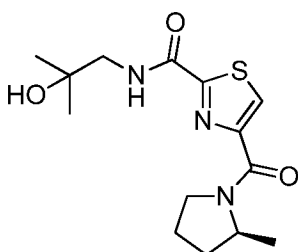
(S)-Этил 4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



К смеси 2-(этоксикарбонил)тиазол-4-карбоновой кислоты (38,7 г, 192 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (320 мл) при 0°C добавляли (S)-2-метилпирролидин (14,0 г, 164 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл). Затем добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид (140 мл, 220 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (57,0 мл, 331 ммоль). После 2 ч перемешивания смесь выливали в 300 мл водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневатожелтого твердого вещества.

Альтернативный синтез промежуточного соединения 15/1: этап б

(S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

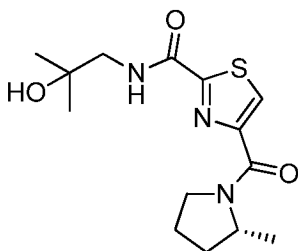


К смеси (S)-этил 4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-

карбоксилата (40,0 г, 149 ммоль, промежуточное соединение 15/1, этап а) и 1-амино-2-метил-пропан-2-ола (42,4 г, 475 ммоль) добавляли EtOH (440 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, а затем концентрировали до сухого остатка. Осадок разбавляли EtOAc и промывали водой. Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (5 х), а объединенные органические соединения промывали водным насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали через Celite®, концентрировали до сухого остатка и очищали посредством FCC на силикагеле (0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла. Растирание этого продукта с диэтиловым эфиром приводило к получению указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 15/2

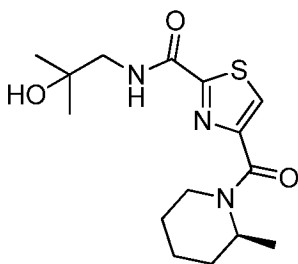
(R)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в альтернативном методе синтеза промежуточного соединения 15/1, с использованием на этапе а (R)-2-метилпирролидина вместо (S)-2-метилпирролидина.

Промежуточное соединение 15/3

(S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

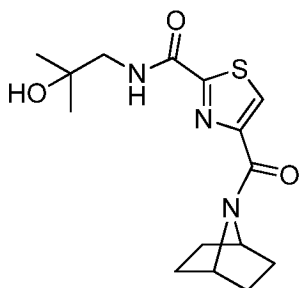


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в альтернативном методе синтеза промежуточного соединения 15/1, с

использованием на этапе а (S)-2-метилпиперидина вместо (S)-2-метилпирролидина. Растирание этого продукта с диэтиловым эфиром приводило к получению указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 15/4

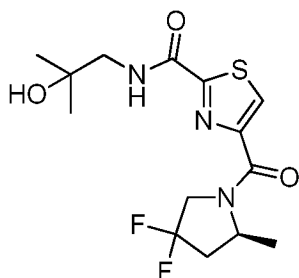
4-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в альтернативном методе синтеза промежуточного соединения 15/1, с использованием на этапе а 7-азабицикло[2.2.1]гептана вместо (S)-2-метилпирролидина.

Промежуточное соединение 15/5

(S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид

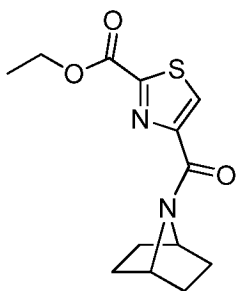


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в альтернативном методе синтеза промежуточного соединения 15/1, с использованием на этапе а гидрохлорида (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидина (промежуточное соединение 12) вместо (S)-2-метилпирролидина.

Промежуточное соединение 16: этап а

Этил 4-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат

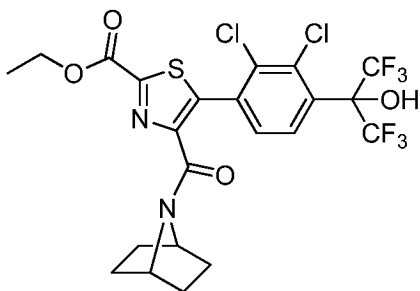




К раствору 2-(этоксикарбонил)тиазол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2,48 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли гидрохлорид 7-азабицикло[2.2.1]гептана (365 мг, 4,73 ммоль), TEA (376 мг, 3,73 ммоль) и NATU (1,9 г, 4,97 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи, выливали в воду (25 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=5/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 16

Этил 4-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)тиазол-2-карбоксилат

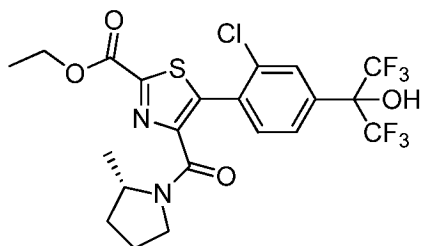


К раствору этил 4-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (500 мг, 1,78 ммоль; промежуточное соединение 16, этап а) в DMF (10 мл) добавляли 2-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (770 мг, 1,96 ммоль; промежуточное соединение 2), KOAc (350 мг, 3,57 ммоль), PPh<sub>3</sub> (510 мг, 1,96 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (80 мг, 0,36 ммоль) и смесь перемешивали при 110°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили

над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали до сухого остатка и очищали посредством FCC на силикагеле ( $\text{PE}/\text{EtOAc}=5/1$ ) и затем посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 16/1

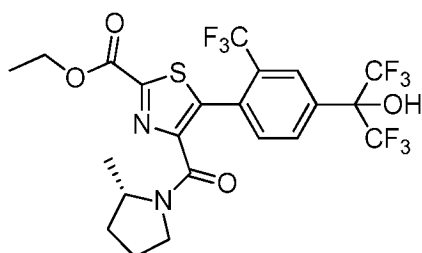
(S)-Этил 5-(2-хлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 16, с использованием на этапе а (S)-2-метилпирролидина вместо гидрохлорида 7-азабицикло[2.2.1]гептана, а на конечном этапе 2-(4-бром-3-хлорфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 4/3) вместо 2-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

Промежуточное соединение 16/2

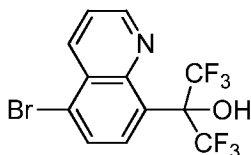
(S)-Этил 5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-(трифторметил)фенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 16, с использованием на этапе а (S)-2-метилпирролидина вместо гидрохлорида 7-азабицикло[2.2.1]гептана, а на конечном этапе 2-(4-бром-3-(трифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 4) вместо 2-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

Промежуточное соединение 17

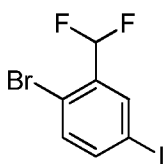
2-(5-Бромхинолин-8-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол



К смеси метил 8-бромхинолин-5-карбоксилата (212 мг, 0,800 ммоль) и триметил(трифторметил)силана (0,35 мл, 2,4 ммоль) в THF (4 мл) при 4°C добавляли CsF (28 мг, 0,18 ммоль). Смесь перемешивали при 4°C и оставляли нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2,5 дня добавляли 1,0 н. водный раствор HCl и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (силикагель, 10-40% EtOAc в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 18: этап а

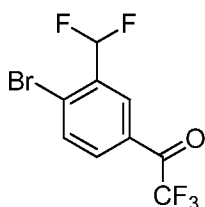
1-Бром-2-(дифторметил)-4-йодбензол



К раствору 2-бром-5-йодбензальдегида (100 г, 322 ммоль) и DCM (1 л) добавляли DAST (77,8 г, 482 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего гасили льдом/водой (1 л) и экстрагировали с использованием DCM (800 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=50/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 18: этап b

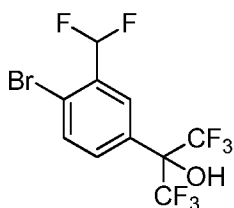
1-(4-Бром-3-(дифторметил)фенил)-2,2,2-трифторэтанон



К раствору 1-бром-2-(дифторметил)-4-йодбензола (70,0 г, 210 ммоль, промежуточное соединение 18, этап а) и безводного THF (200 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям  $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$  (194 мл, 1,3 М в THF, 252 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут, а затем обрабатывали 2,2,2-трифтор-N-метокси-N-метилацетамидом (49,5 г, 315 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 1 ч, после чего гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (600 мл) и экстрагировали с использованием  $\text{EtOAc}$  (800 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который очищали посредством FCC на силикагеле ( $\text{PE}/\text{EtOAc}$ =от 10/1 до 4/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 18

2-(4-Бром-3-(дифторметил)фенил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол

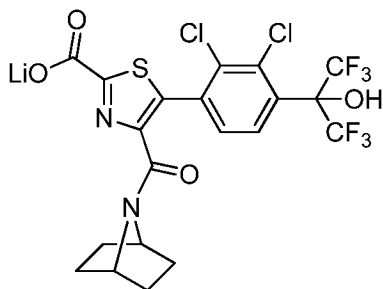


К раствору 1-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-2,2,2-трифторэтанона (95,0 г, 313 ммоль, промежуточное соединение 18, этап б), триметил(трифторметил)силана (223 г, 1,6 моль) и безводного THF (100 мл) при  $-15^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям фторид тетрабутиламмония (470 мл, 1 М в THF, 470 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре от  $-15^{\circ}\text{C}$  до  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут и в течение 2 ч с постепенным нагреванием до комнатной температуры, после чего гасили 2 н. водным раствором  $\text{HCl}$  (400 мл) и экстрагировали с использованием  $\text{EtOAc}$  (800 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,

фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=от 100/1 до 20/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 19

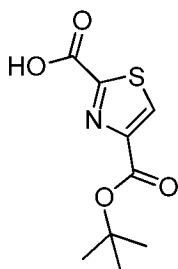
4-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)тиазол-2-карбоксилат лития



К раствору этил 4-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)тиазол-2-карбоксилата (100 мг, 0,17 ммоль, промежуточное соединение 16) в MeOH (2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (11 мг, 0,26 ммоль) и H<sub>2</sub>O (2 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 20: этап а

4-(трет-Бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновая кислота

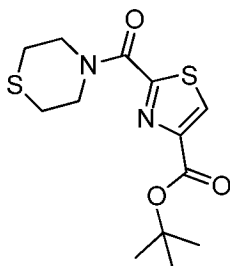


К раствору 4-трет-бутил 2-этил тиазол-2,4-дикарбоксилата (165 мг, 0,64 ммоль, промежуточное соединение 10, этап а) в EtOH (5 мл) добавляли водный раствор LiOH (1 мл, 0,5 н.) и раствор перемешивали в течение ночи. Затем растворитель удаляли и остаток доводили до pH < 2 с помощью 2 н. водного раствора HCl и

экстрагировали с использованием EtOAc (3 x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 20: этап b

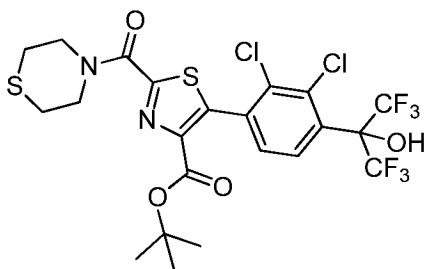
трет-Бутил 2-(тиоморфолин-4-карбонил)тиазол-4-карбоксилат



Раствор 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты (127 мг, 0,55 ммоль, промежуточное соединение 20, этап a), HATU (314 мг, 0,83 ммоль) и DIPEA (177 мг, 1,38 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем добавляли тиоморфолин (68 мг, 0,66 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc (x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=7/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 20: этап c

трет-Бутил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(тиоморфолин-4-карбонил)тиазол-4-карбоксилат

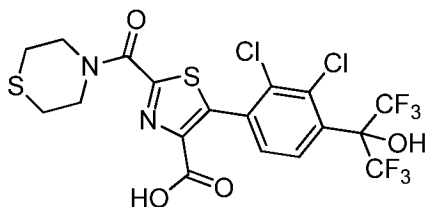


К раствору трет-бутил 2-(тиоморфолин-4-карбонил)тиазол-4-карбоксилата (139 мг, 0,44 ммоль, промежуточное соединение 20, этап b), 2-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-

2-ола (189 мг, 0,48 ммоль, промежуточное соединение 2) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (117 мг, 1,10 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли PPh<sub>3</sub> (115 мг, 0,438 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (14 мг, 0,06 ммоль) в атмосфере Ar и раствор перемешивали при 120°C в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=8/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 20

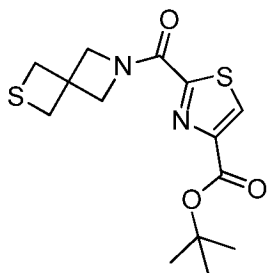
5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(тиоморфолин-4-карбонил)тиазол-4-карбоновая кислота



Раствор трет-бутил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(тиоморфолин-4-карбонил)тиазол-4-карбоксилата (185 мг, 0,296 ммоль, промежуточное соединение 20, этап с) в HCl (3 мл, 4 н. в 1,4-диоксане) перемешивали при КТ в течение 1 ч и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение 20/1: этап а

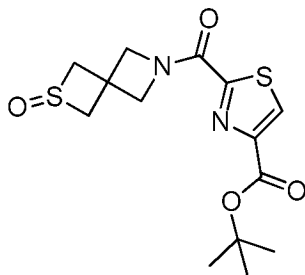
трет-Бутил 2-(2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)тиазол-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 20, этапы а и б, с использованием на этапе б 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептана вместо тиоморфолина.

Промежуточное соединение 20/1: этап b

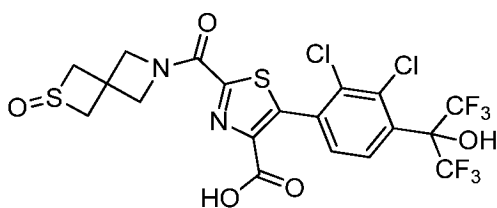
трет-Бутил 2-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)тиазол-4-карбоксилат



К раствору трет-бутил 2-(2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)тиазол-4-карбоксилата (471 мг, 1,45 ммоль, промежуточное соединение 20/1, этап а) в DCM (20 мл) добавляли m-CPBA (249 мг, 1,45 ммоль, 85%) при 0°C и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь гасили NaHSO<sub>3</sub>, промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с использованием EtOAc три раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 20/1

5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)тиазол-4-карбоновая кислота

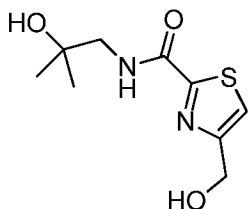


Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 20, этап с и конечный этап, с использованием на этапе с трет-бутил 2-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)тиазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 20/1, этап b) вместо трет-бутил 2-(тиоморфолин-4-карбонил)тиазол-4-карбоксилата.

Промежуточное соединение 21: этап а

N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксамид

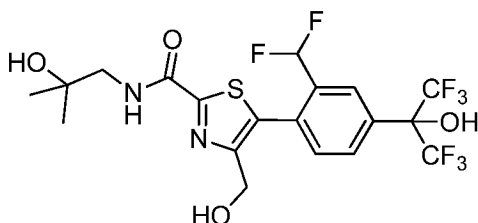




Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 10, этап b и конечный этап, с использованием этил 4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксилата вместо 4-трет-бутил 2-этил тиазол-2,4-дикарбоксилата.

Промежуточное соединение 21: этап b

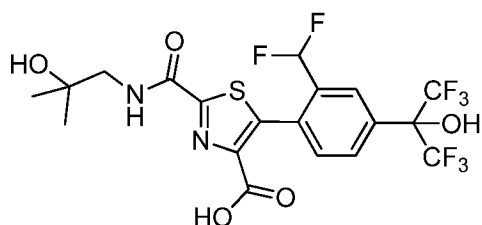
5-(2-(Дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксамид



Раствор 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (373 мг, 1,00 ммоль, промежуточное соединение 18), N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксамид (401 мг, 1,00 ммоль, промежуточное соединение 21, этап a),  $K_2CO_3$  (276 мг, 2,00 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (45 мг, 0,20 ммоль),  $PCy_3 \cdot HBF_4$  (73 мг, 0,20 ммоль) и  $PivOH$  (13 мг, 0,13 ммоль) в DMA (5,0 мл) нагревали в атмосфере аргона при  $105^\circ C$  в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, разделяли между EtOAc и водой и слои отделяли. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=2/1) с последующим проведением препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 21

5-(2-(Дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоновая кислота

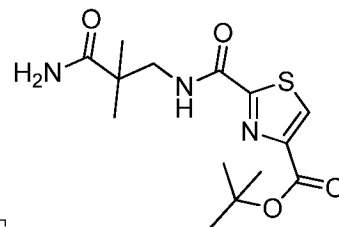


Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 14, этап с, с использованием 5-(2-(дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 21, этап b) вместо этил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 22: этап а

трет-Бутил

2-((3-амино-2,2-диметил-3-



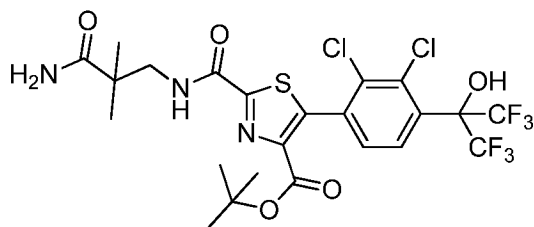
оксопропил) карбамоил) тиазол-4-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 20 этапа b, с использованием 3-амино-2,2-диметилпропанамида вместо тиоморфолина.

Промежуточное соединение 22: этап b

трет-Бутил 2-((3-амино-2,2-диметил-3-оксопропил) карбамоил) -

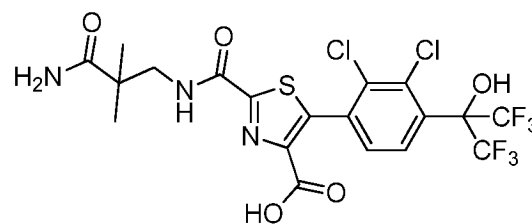
5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил) тиазол-4-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 20, этап с, с использованием трет-бутил 2-((3-амино-2,2-диметил-3-оксопропил) карбамоил) тиазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 22, этап а) вместо трет-бутил 2-(тиоморфолин-4-карбонил) тиазол-4-карбоксилата.

Промежуточное соединение 22

2-((3-Амино-2,2-диметил-3-оксопропил) карбамоил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-

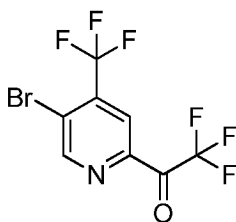


ил) фенил) тиазол-4-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для синтеза промежуточного соединения 20 с использованием трет-бутил 2-((3-амино-2,2-диметил-3-оксопропил) карбамоил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил) тиазол-4-карбоксилата (промежуточное соединение 22, этап b) вместо трет-бутил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил)-2-(тиоморфолин-4-карбонил) тиазол-4-карбоксилата.

Промежуточное соединение 23: этап а

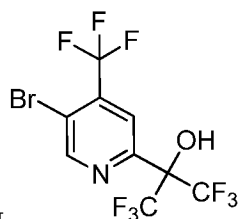
1-(5-Бром-4-(трифторметил) пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтанон



Раствор 5-бром-2-йод-4-(трифторметил) пиридина (3,5 г, 9,95 ммоль) в толуоле (30 мл) охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Затем добавляли  $n\text{-BuLi}$  (4,14 мл, 9,95 ммоль, 2,5 М в THF) и полученную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут. Затем добавляли этил 2,2,2-трифторацетат (1,7 г, 11,94 ммоль) и смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл), разбавляли солевым раствором и экстрагировали с использованием  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 30$  мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле ( $\text{EtOAc}/\text{PE}$  от 1/50 до 1/20) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 23

2-(5-Бром-4-(трифторметил) пиридин-2-ил)-1,1,1,3,3,3-

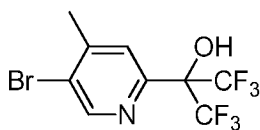


гексафторпропан-2-ол

Раствор 1-(5-бром-4-(трифторметил) пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтанола (1,2 г, 3,73 ммоль, промежуточное соединение 23, этап а) и  $\text{TMSCF}_3$  (2,65 г, 18,64 ммоль) в безводном THF (20 мл) охлаждали до  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . Затем добавляли раствор TBAF (974 мг, 3,73 ммоль) в THF (10 мл) с последующим немедленным добавлением 1 н. водного раствора HCl (6 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. После этого смесь разделяли между насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл), затем органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 23/1

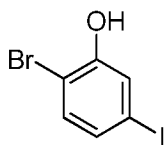
2-(5-Бром-4-метилпиридин-2-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 23, с использованием на этапе а 5-бром-2-йод-4-метилпиридина вместо 5-бром-2-йод-4-(трифторметил) пиридина.

Промежуточное соединение 24: этап а

2-Бром-5-йодфенол

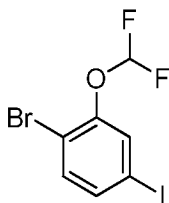


Раствор, состоящий из трибромида бора (52,8 г, 211 ммоль) и

DCM (200 мл), добавляли по каплям к раствору 1-бром-4-йод-2-метоксибензола (33,0 г, 105 ммоль) и DCM (200 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали с постепенным нагреванием до КТ в течение 16 ч, после чего выливали в воду (500 мл) и экстрагировали с использованием DCM (450 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного указанного в заголовке продукта, который очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=от 10/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 24: этап b

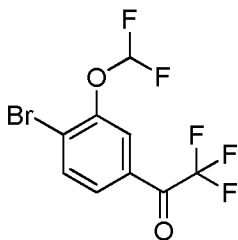
1-Бром-2-(дифторметокси)-4-йодбензол



Дифторметилтрифторметансульфонат (40 г, 200 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-бром-5-йодфенола (29,0 г, 97,0 ммоль, промежуточное соединение 24, этап a), водного KOH (228 мл, 8 М, 1,82 моль) и MeCN (250 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего выливали ее в воду (1 л) и экстрагировали с использованием DCM (800 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 24: этап c

1-(4-Бром-3-(дифторметокси)фенил)-2,2,2-трифторэтанон

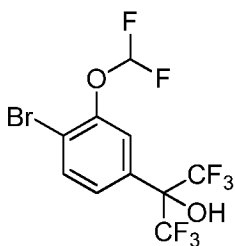


К раствору 1-бром-2-(дифторметокси)-4-йодбензола (24 г, 67 ммоль, промежуточное соединение 24, этап b) и безводного THF

(200 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям  $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$  (62 мл, 1,3 М в THF, 81 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 10 минут и затем обрабатывали 2,2,2-трифтор-N-метокси-N-метилацетамидом (13 г, 81 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 4 ч, после чего гасили MeOH (5 мл) при температуре от  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $5^{\circ}\text{C}$ . Затем полученную смесь перемешивали при  $20^{\circ}\text{C}$  в течение 5 минут, после чего выливали ее в насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (250 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 24

2-(4-Бром-3-(дифторметокси)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол

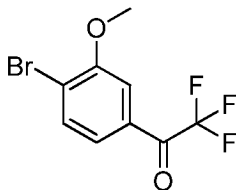


К раствору 1-(4-бром-3-(дифторметокси)фенил)-2,2,2-трифторэтанола (20 г, 63 ммоль, промежуточное соединение 24, этап с), триметил(трифторметил)силана (44,6 г, 314 ммоль) и безводного THF (100 мл) при  $-15^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям фторид тетрабутиламмония (94 мл, 1 М в THF, 94 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре от  $-15^{\circ}\text{C}$  до  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут и в течение 1 ч с постепенным нагреванием до комнатной температуры, после чего гасили 2 н. водным раствором HCl (160 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (250 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Synergi Max-RP 250x50 мм x 10 мкм (элюент:  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05%  $\text{NH}_3$  от 40% до 80%, об./об.). Чистые фракции собирали и летучие вещества удаляли под

вакуумом. Остаток растворяли в воде (10 мл), смесь замораживали и затем лиофилизировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 25: этап а

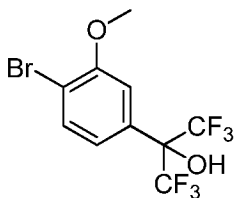
1-(4-Бром-3-метоксифенил)-2,2,2-трифторэтанон



К раствору 1-бром-4-йод-2-метоксибензола (25 г, 80 ммоль) и безводного THF (200 мл) при  $-65^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли *i*-PrMgCl $\cdot$ LiCl (74 мл, 1,3 М в THF, 96 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $-65^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут и затем обрабатывали 2,2,2-трифтор-*N*-метокси-*N*-метилацетамидом (25,1 г, 160 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч с постепенным нагреванием до комнатной температуры в атмосфере  $\text{N}_2$ , после чего выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который растирали с PE (50 мл). Суспензию выделяли посредством вакуумной фильтрации и отфильтрованный осадок промывали PE (10 мл). Дополнительным высушиванием твердого вещества под пониженным давлением получали указанное в заголовке соединение.

Промежуточное соединение 25

2-(4-Бром-3-метоксифенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол

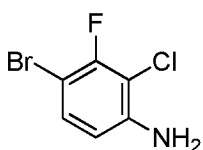


К раствору 1-(4-бром-3-метоксифенил)-2,2,2-трифторэтанона (7,0 г, 25 ммоль, промежуточное соединение 25, этап а), триметил(трифторметил)силана (17,6 г, 124 ммоль) и безводного THF (100 мл) при  $-15^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли фторид

тетрабутиламмония (37 мл, 1 М в THF, 37 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 часа с постепенным нагреванием до комнатной температуры, после чего гасили 2 н. водным раствором HCl (150 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (150 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=от 10/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 26: этап а

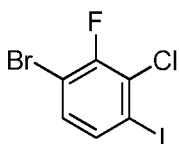
4-Бром-2-хлор-3-фторанилин



К раствору 2-хлор-3-фторанилина (35,0 г, 240 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли NBS (42,8 г, 240 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего выливали в воду (300 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (500 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=от 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 26: этап b

1-Бром-3-хлор-2-фтор-4-йодбензол



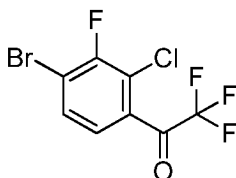
Раствор, состоящий из NaNO<sub>2</sub> (24,6 г, 357 ммоль), KI (71,0 г, 428 ммоль) и H<sub>2</sub>O (300 мл) добавляли по каплям к раствору 4-бром-2-хлор-3-фторанилина (32,0 г, 143 ммоль, промежуточное соединение 26, этап а), моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (86,0 г, 499 ммоль) и ацетонитрила (400 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего выливали в воду (500 мл) и экстрагировали с



использованием EtOAc (500 мл x 3). Объединенные экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=от 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 26: этап с

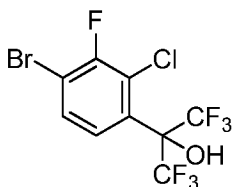
1-(4-Бром-2-хлор-3-фторфенил)-2,2,2-трифторэтанон



К раствору 1-бром-3-хлор-2-фтор-4-йодбензола (15 г, 45 ммоль, промежуточное соединение 26, этап b) и безводного THF (150 мл) при -78°C добавляли по каплям *i*-PrMgCl•LiCl (41 мл, 1,3 М в THF, 45 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут и затем обрабатывали 2,2,2-трифтор-N-метокси-N-метилацетамидом (14 г, 89 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч с постепенным нагреванием до комнатной температуры в атмосфере N<sub>2</sub>, после чего выливали в воду (250 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (300 мл x 2). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=от 50/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 26

2-(4-Бром-2-хлор-3-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол

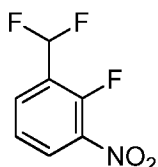


К раствору 1-(4-бром-2-хлор-3-фторфенил)-2,2,2-трифторэтанона (17 г, 56 ммоль, промежуточное соединение 26, этап с), триметил(трифторметил)силана (39,6 г, 278 ммоль) и безводного THF (100 мл) при -15°C добавляли по каплям фторид

тетрабутиламмония (83,5 мл, 1 М в THF, 83,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $-15^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч и в течение 16 ч с постепенным нагреванием до комнатной температуры, после чего выливали в воду (150 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (200 мл x 2). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=от 100/1 до 50/1) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Synergi Max-RP 250x80 мм x 10 мкм (элюент: от 44% до 74% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток повторно растворяли в  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл), полученный раствор доводили до pH=8 с использованием твердого вещества  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с использованием DCM (100 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 27: этап а

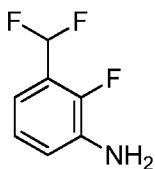
1- (Дифторметил) -2-фтор-3-нитробензол



К раствору 2-фтор-3-нитробензальдегида (30,0 г, 177 ммоль) и DCM (300 мл) добавляли DAST (40,0 г, 248 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего гасили льдом/водой (500 мл) и экстрагировали с использованием DCM (500 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения.

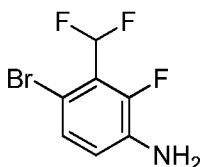
Промежуточное соединение 27: этап b

3- (Дифторметил) -2-фторанилин



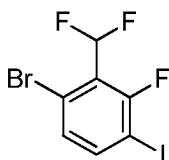
К раствору 1-(дифторметил)-2-фтор-3-нитробензол (33,0 г, 105 ммоль, промежуточное соединение 27, этап а),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5,90 г, 110 ммоль),  $\text{EtOH}$  (400 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) добавляли  $\text{Fe}$  (62 г, 1,1 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Суспензию фильтровали через пластину Celite® и пластину промывали  $\text{EtOH}$  (50 мл). Фильтрат концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 27: этап с  
4-Бром-3-(дифторметил)-2-фторанилин



К раствору 3-(дифторметил)-2-фторанилина (30,5 г, 155 ммоль, промежуточное соединение 27, этап b) и  $\text{DMF}$  (150 мл) добавляли  $\text{NBS}$  (32,0 г, 180 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего выливали в воду (300 мл) и экстрагировали с использованием  $\text{DCM}$  (300 мл x 4). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который очищали посредством  $\text{FCC}$  на силикагеле ( $\text{PE/EtOAc}$ =от 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 27: этап d  
1-Бром-2-(дифторметил)-3-фтор-4-йодбензол

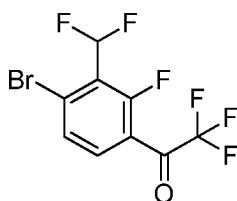


Раствор  $\text{NaNO}_2$  (8,60 г, 125 ммоль),  $\text{KI}$  (20,8 г, 125 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (75 мл) добавляли по каплям к раствору 4-бром-3-(дифторметил)-2-фторанилина (10 г, 42 ммоль, промежуточное соединение 27, этап с), моногидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты

(18,0 г, 105 ммоль) и ацетонитрила (200 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (200 мл x 3). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (200 мл x 3) и соевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=от 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 27: этап e

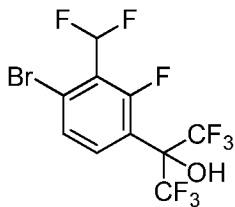
1-(4-Бром-3-(дифторметил)-2-фторфенил)-2,2,2-трифторэтанон



К раствору 1-бром-2-(дифторметил)-3-фтор-4-йодбензола (2,0 г, 5,7 ммоль, промежуточное соединение 27, этап d) и безводного THF (20 мл) при -78°C по каплям добавляли *i*-PrMgCl•LiCl (6,0 мл, 1,3 М в THF, 7,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут и затем обрабатывали 2,2,2-трифтор-N-метокси-N-метилацетамидом (1,4 г, 8,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и в течение 2 ч с постепенным нагреванием до комнатной температуры в атмосфере N<sub>2</sub>, после чего гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=от 10/1 до 4/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 27

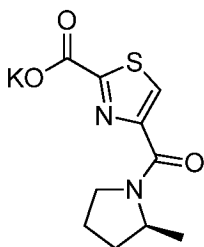
2-(4-Бром-3-(дифторметил)-2-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол



К раствору 1-(4-бром-3-(дифторметил)-2-фторфенил)-2,2,2-трифторэтанола (1,5 г, 4,7 ммоль, промежуточное соединение 27, этап е), триметил(трифторметил)силана (3,4 г, 24 ммоль) и безводного THF (20 мл) при  $-15^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли фторид тетрабутиламмония (7 мл, 1 М в THF, 7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре от  $-15^{\circ}\text{C}$  до  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут и в течение 1 ч с постепенным нагреванием до комнатной температуры, после чего гасили 2 н. водным раствором HCl (16 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта, который очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=от 10/1 до 6/1) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 28: этап а

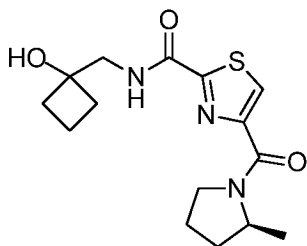
(S)-4-(2-Метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат калия



t-BuOK (13,8 г, 123 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из (S)-этил 4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (30,0 г, 112 ммоль, промежуточное соединение 15/1, этап а), THF (160 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (40 мл). Полученную смесь перемешивали при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. THF удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Водный слой замораживали, используя сухой лед/ацетон, а затем лиофилизировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения.

## Промежуточное соединение 28

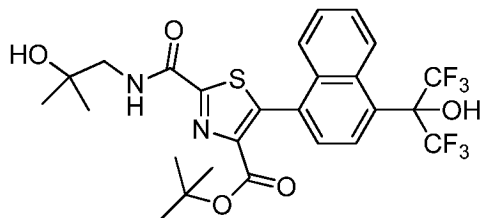
(S)-N-((1-Гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



К раствору, состоящему из 1-(аминометил)циклобутанола (1,3 г, 13 ммоль), (S)-4-(2-метилпирролидина-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата калия (3,6 г, 13 ммоль, промежуточное соединение 28, этап а), HOBT (3,5 г, 26 ммоль), DIPEA (6,9 мл, 39 ммоль) и THF (100 мл) добавляли EDCI (4,9 г, 26 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего разбавляли этилацетатом (200 мл). Смесь промывали H<sub>2</sub>O (50 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с колонкой Phenomenex Synergi Max-RP 250 мм x 50 мм x 10 мкм (элюент: от 5% до 45% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,225% HCOOH) и чистые фракции собирали и концентрировали до сухого остатка. Остаток растворяли в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/ацетона и затем лиофилизировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

## Пример 1: этап а

трет-Бутил 5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)нафталин-1-ил)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-



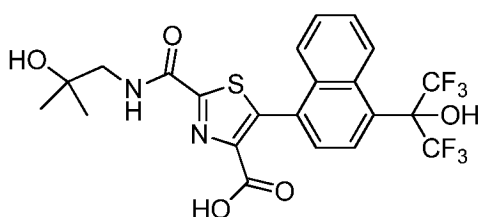
4-карбоксилат

Раствор 2-(4-бромнафталин-1-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (600 мг, 2,00 ммоль, промежуточное соединение 1), трет-бутил 2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоксилата (746 г, 2,00 ммоль,

промежуточное соединение 10), KOAc (392 мг, 4,00 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (100 мг, 0,445 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (524 мг, 2,00 ммоль) в DMF (10 мл) продували азотом в течение 5 минут, а затем перемешивали при 120°C в течение ночи. Полученный раствор охлаждали до КТ, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 1: этап b

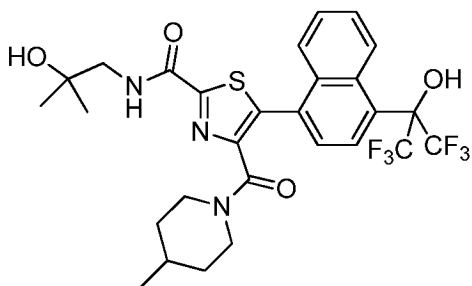
5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)нафталин-1-ил)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоновая кислота



К раствору трет-бутил 5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)нафталин-1-ил)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоксилата (200 мг, 0,338 ммоль, пример 1, этап a) в MeOH (2 мл) добавляли раствор HCl в MeOH (3 M, 2 мл, 6,00 ммоль) и раствор перемешивали при КТ в течение 1 ч. Полученный раствор концентрировали до сухого остатка. Остаток растирали с гексаном и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 1

5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)нафталин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(4-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

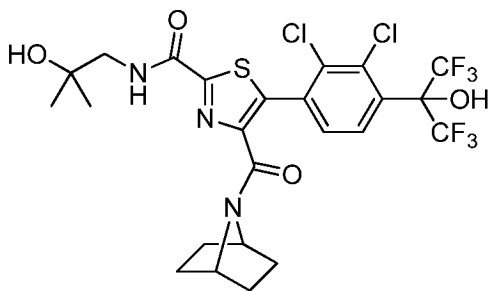


Раствор 5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)нафталин-1-ил)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-

4-карбоновой кислоты (179 мг, 0,337 ммоль, пример 1, этап b), 4-метил-пиперидина (45 мг, 0,45 ммоль), DIPEA (129 мг, 1,00 ммоль) и NATU (122 мг, 0,321 ммоль) в DMF (3,0 мл) перемешивали в течение ночи при КТ. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc (x 3). Объединенные органические слои последовательно промывали водой (x 3) и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м. д. 9,13-9,10 (м, 1H), 7,92-7,85 (м, 2H), 7,75-7,71 (м, 1H), 7,60-7,49 (м, 3H), 5,25 (с, 1H), 4,33 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,47 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,39 (д, J=12,3 Гц, 1H), 2,64-2,57 (м, 1H), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,13 (уш. с, 1H), 1,44-1,40 (м, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,29-1,28 (м, 1H), 1,01-0,97 (м, 1H), 0,60 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,47-0,44 (м, 1H), -0,22-0,26 (м, 1H). МС (ИЭР): m/z 618,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 2

4-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид

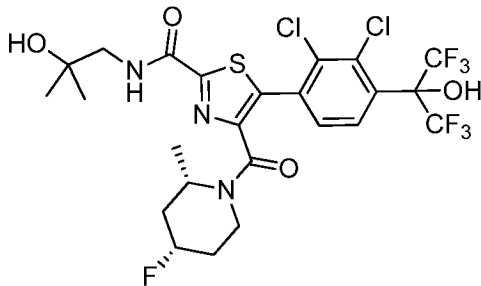


Раствор 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоновой кислоты (200 мг, 0,36 ммоль, промежуточное соединение 9), гидрохлорида 7-азабицикло[2.2.1]гептана (54 мг, 0,40 ммоль), DIPEA (139 мг, 1,08 ммоль) и NATU (164 мг, 0,43 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали в течение ночи при КТ и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого



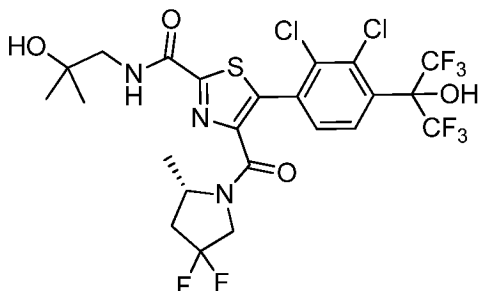
вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  м. д. 7,80-7,64 (м, 1H), 7,50 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,67 (уш. с, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,48 (д,  $J=6,3$  Гц, 2H), 1,97-1,40 (м, 8H), 1,32 (с, 6H). МС:  $m/z$  634,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 2/1. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-((2S,4S)-4-фтор-2-метилпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 2, с использованием гидрохлорида (2S,4S)-4-фтор-2-метилпиперидина (промежуточное соединение 13) вместо гидрохлорида 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц, смесь ротамеров):  $\delta$  м. д. 7,73-7,52 (м, 2H), 5,34-3,94 (м, 2H), 3,48 (д,  $J=6,6$  Гц, 2H), 3,38-3,21 (м, 1H), 2,22-1,42 (м, 4H), 1,32 (с, 6H), 1,29-0,88 (м, 5H). МС (ИЭР):  $m/z$  654,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

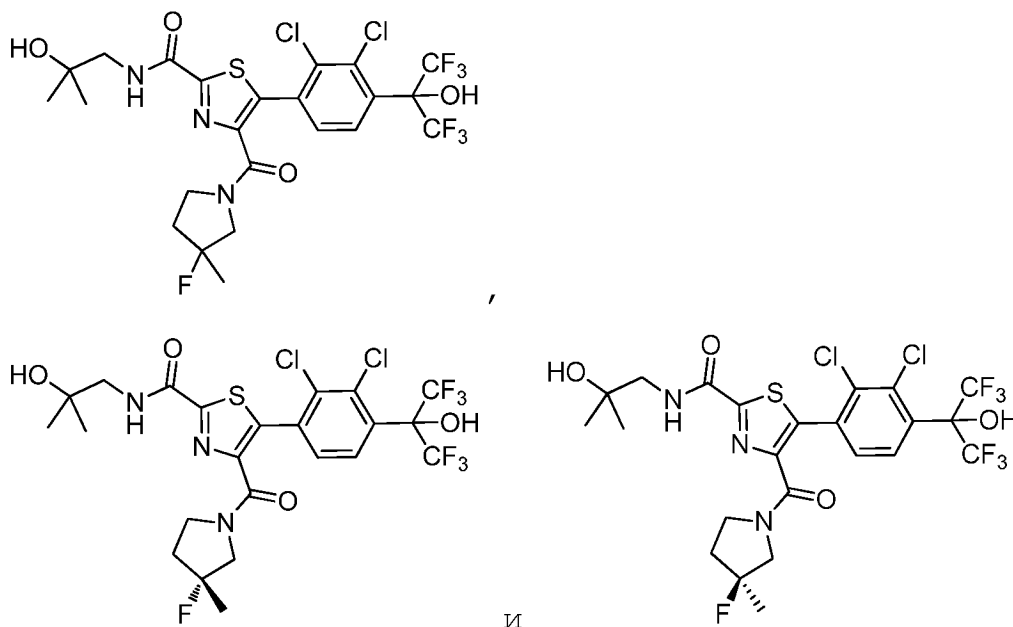
Пример 2/2. (S)-5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 2, с использованием гидрохлорида (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидина (промежуточное соединение 12) вместо гидрохлорида 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц, смесь ротамеров):  $\delta$  м. д. 7,73 (уш. с, 1H), 7,56-7,45 (м, 2H), 5,49-3,42 (м, 5H), 2,63-1,93 (м, 3H), 1,38-1,25 (м, 10H).

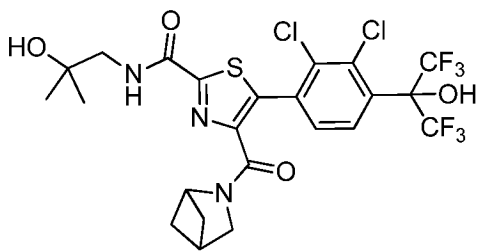
МС (ИЭР):  $m/z$  658,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 2/3а, пример 2/3б и пример 2/3с. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(3-фтор-3-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



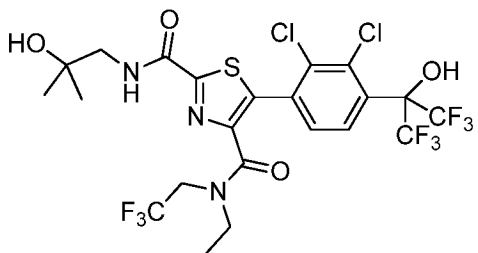
Указанное в заголовке соединение, пример 2/3а, получали, как описано в примере 2, с использованием 3-фтор-3-метилпирролидина вместо гидрохлорида 7-азабицикло[2.2.1]гептана. Рацемат из примера 2/3а разделяли посредством хиральной ВЭЖХ (колонка Chiralpak ID 4.6 × 150 мм; фаза: гексан/IPA=9:1; поток: 1,0 мл/минута;  $w=254$  нм;  $T=35$  °C) с получением двух энантиомеров. Первый элюируемый изомер представлял собой соединение из примера 2/3б: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, смесь ротамеров):  $\delta$  м. д. 7,74–7,47 (м, 3H), 3,82–3,41 (м, 6H), 2,33–2,21 (м, 1H), 2,05–1,51 (м, 5H), 1,32 (с, 6H). МС:  $m/z$  640,1 [M+H]<sup>+</sup>. Второй элюируемый изомер представлял собой соединение из примера 2/3с: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, смесь ротамеров):  $\delta$  м. д. 7,74–7,47 (м, 3H), 3,82–3,41 (м, 6H), 2,33–2,21 (м, 1H), 2,05–1,51 (м, 5H), 1,32 (с, 6H). МС (ИЭР):  $m/z$  640,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 2/4. 4-(2-Азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбонил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



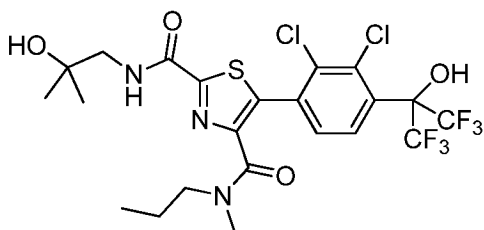
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 2, с использованием 2-азабицикло[2.1.1]гексана вместо гидрохлорида 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц, смесь ротамеров):  $\delta$  м. д. 7,76 (уш. с, 1H), 7,65-7,51 (м, 1H), 7,49 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,52-3,45 (м, 6H), 2,93-2,85 (м, 1H), 2,03-1,84 (м, 3H), 1,38-1,31 (м, 7H), 1,08-1,06 (м, 1H). МС (ИЭР):  $m/z$  620,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 2/5. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N4-этил-N2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-2,4-дикарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 2, с использованием N-этил-2,2,2-трифторэтанамин вместо гидрохлорида 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  м. д. 7,74-7,47 (м, 3H), 5,51 (уш. с, 1H), 4,24-3,38 (м, 6H), 1,89 (уш. с, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,18-1,13 (м, 3H). МС (ИЭР):  $m/z$  664,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

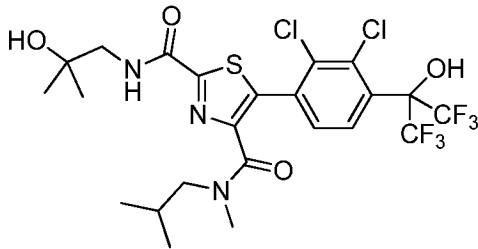
Пример 2/6. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N4-метил-N4-пропилтиазол-2,4-дикарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 2, с использованием N-метилпропан-1-амина вместо

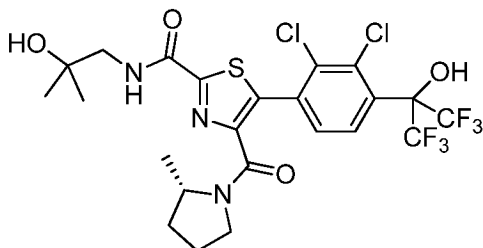
гидрохлорида 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  м. д. 7,62-7,51 (м, 3H), 5,53 (уш. с, 1H), 3,48 (д,  $J=6,6$  Гц, 2H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,18-3,12 (м, 1H), 2,97-2,85 (м, 3H), 2,01-1,94 (м, 1H), 1,52-1,46 (м, 2H), 1,32 (с, 6H), 0,83-0,74 (м, 3H). МС (ИЭР):  $m/z$  610,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 2/7. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N4-изобутил-N4-метилтиазол-2,4-дикарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 2, с использованием N,2-диметилпропан-1-амина вместо гидрохлорида 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  м. д. 7,78-7,53 (м, 3H), 5,70 (уш. с, 1H), 3,48 (д,  $J=6,6$  Гц, 2H), 3,25 (д,  $J=7,5$  Гц, 1,3H), 2,96 (д,  $J=6,9$  Гц, 0,7H), 2,93 (с, 1H), 2,84 (с, 2H), 1,93-1,65 (м, 1H), 1,31 (с, 6H), 0,77-0,71 (м, 6H). МС (ИЭР):  $m/z$  624,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 2/8. (S)-5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

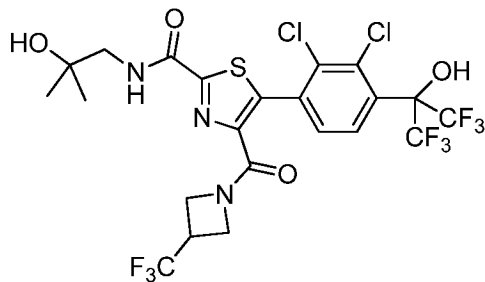


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 2, с использованием (S)-2-метилпирролидина вместо гидрохлорида 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  м. д. 7,73-7,50 (м, 3H), 5,49 (уш. с, 1H), 4,29-4,20 (м, 1H), 3,60-3,39 (м, 5H), 2,10-1,50 (м, 4H), 1,32 (с, 6H), 1,20 (д,  $J=6,6$  Гц, 2H), 1,09 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H). МС (ИЭР):  $m/z$  622,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Альтернативный синтез примера 2/8

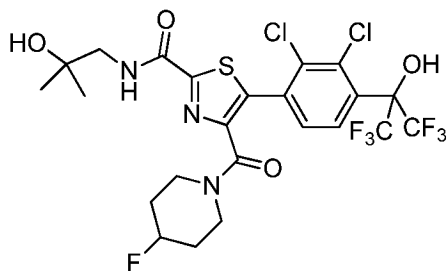
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 15 с использованием 2-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 2) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

Пример 2/9. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 2, с использованием 3-(трифторметил)азетидина вместо гидрохлорида 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  м. д. 7,85-7,60 (м, 1H), 7,51-7,45 (м, 1H), 7,40 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 5,56 (уш. с, 1H), 4,80-4,70 (м, 1H), 4,67-4,59 (м, 1H), 4,27-4,19 (м, 2H), 3,50-3,47 (м, 2H), 3,38-3,29 (м, 1H), 1,84 (с, 1H), 1,32 (с, 6H). МС (ИЭР):  $m/z$  662,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

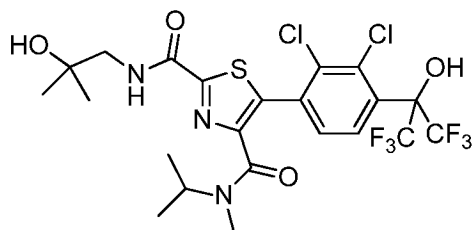
Пример 2/10. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 2, с использованием 4-фторпиперидина вместо гидрохлорида 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 МГц):  $\delta$  м. д. 9,17 (с, 1H), 8,46-8,42 (м, 1H), 7,89 (уш. с, 1H), 7,66 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,93-4,76 (м, 1H), 4,68 (с, 1H), 3,70-3,40 (м,

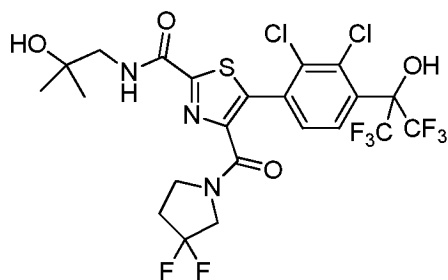
4H), 3,33-3,30 (м, 2H), 1,74-1,40 (м, 4H), 1,13 (с, 6H). МС (ИЭР):  $m/z$  640,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 2/11. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N4-изопропил-N4-метилтиазол-2,4-дикарбоксамид



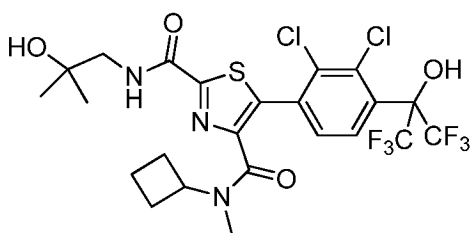
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 2, с использованием N-метилпропан-2-амина вместо гидрохлорида 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ м. д. 7,80-7,50 (м, 3H), 5,49 (уш. с, 1H), 4,80-4,65 (м, 0,46 H), 3,90-3,80 (м, 0,54 H), 3,48-3,46 (м, 2H), 2,84 (с, 1,62H), 2,65 (с, 1,38H), 1,31 (с, 6H), 1,06-1,04 (д, J=6,6 Гц, 6H). МС (ИЭР):  $m/z$  610,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 2/12. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



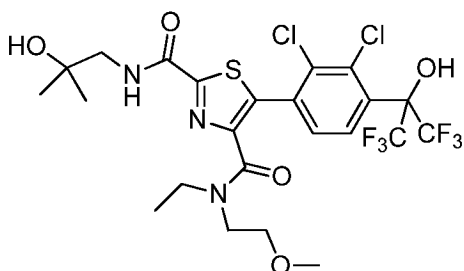
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 2, с использованием 3,3-дифторпирролидина вместо гидрохлорида 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ м. д. 7,79-7,61 (м, 1H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 5,92 (уш. с, 1H), 4,14-4,04 (м, 1H), 3,95-3,78 (м, 2H), 3,49 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,47-2,40 (м, 2H), 1,32 (с, 6H). МС (ИЭР):  $m/z$  644,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 2/13. N4-Циклобутил-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N4-метилтиазол-2,4-дикарбоксамид



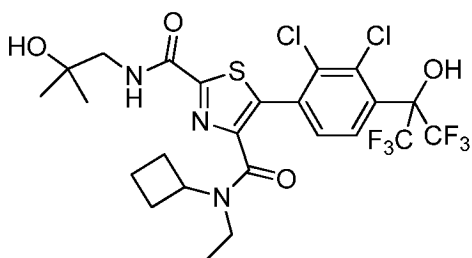
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 2, с использованием N-метилциклобутанамина вместо гидрохлорида 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  м. д. 7,72-7,63 (м, 2H), 7,52-7,49 (м, 1H), 5,60 (уш. с, 1H), 4,84-4,75 (м, 0,25 H), 4,21-4,15 (м, 0,75 H), 3,48-3,46 (д,  $J=6,3$  Гц, 2H), 2,97 (с, 2,25H), 2,79 (с, 0,75H), 2,20-1,98 (м, 3H), 1,89-1,81 (м, 1H), 1,70-1,49 (м, 3H), 1,31 (с, 6H). МС (ИЭР):  $m/z$  622,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 2/14. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N4-этил-N2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N4-(2-метоксиэтил)тиазол-2,4-дикарбоксамид



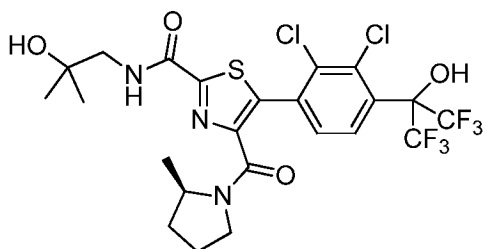
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 2, с использованием N-этил-2-метоксиэтанамина вместо гидрохлорида 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  м. д. 7,74-7,54 (м, 3H), 5,40 (уш. с, 1H), 3,60-3,45 (м, 7H), 3,37-3,35 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 1,32 (с, 6H), 1,23-1,06 (м, 3H). МС (ИЭР):  $m/z$  640,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 2/15. N4-Циклобутил-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N4-этил-N2-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2,4-дикарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 2, с использованием N-этилциклобутанамина вместо гидрохлорида 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  м. д. 7,66-7,50 (м, 3H), 4,07-3,21 (м, 4H), 2,09-1,48 (м, 7H), 1,34 (с, 6H), 1,26-1,15 (м, 1H), 1,08-1,01 (м, 3H). МС (ИЭР):  $m/z$  636,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

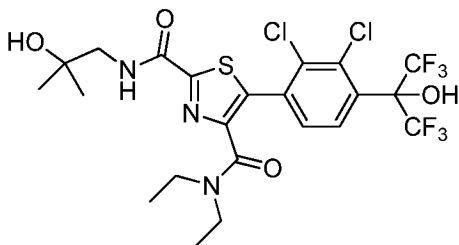
Пример 2/16. (R)-5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 2, с использованием (R)-2-метилпирролидина вместо гидрохлорида 7-аза-бицикло[2.2.1]гептана.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  м. д. 7,74-7,50 (м, 3H), 5,51 (уш. с, 1H), 4,29-4,20 (м, 1H), 3,60-3,38 (м, 5H), 2,11-1,50 (м, 4H), 1,32 (с, 6H), 1,20 (д,  $J=6,4$  Гц, 2H), 1,09 (д,  $J=6,4$  Гц, 1H). МС (ИЭР):  $m/z$  622,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 3

5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N<sub>4</sub>,N<sub>4</sub>-диэтил-N<sub>2</sub>-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2,4-дикарбоксамид

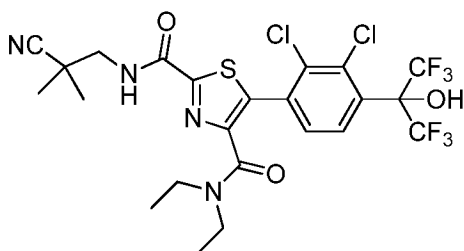


Раствор 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(диэтилкарбамоил)тиазол-2-карбоксилата лития (142 мг, 0,26 ммоль, промежуточное соединение 7), 1-амино-2-метилпропан-2-ола (27,6 мг, 0,310 ммоль), DIPEA (101 мг, 0,783 ммоль) и HATU (118 мг, 0,310 ммоль) в DMF (5,0



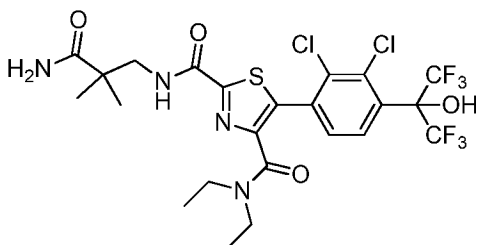
мл) перемешивали в течение ночи при КТ. Полученный раствор концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  м. д. 7,75 (уш. с, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 3,50-3,41 (м, 4H), 3,25-3,22 (м, 2H), 1,32 (с, 6H), 1,12-1,05 (м, 6H). МС (ИЭР):  $m/z$  610,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 3/1. N2-(2-Циано-2-метилпропил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N4,N4-диэтилтиазол-2,4-дикарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 3, с использованием 3-амино-2,2-диметилпропаннитрила вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 МГц):  $\delta$  м. д. 9,23-9,15 (м, 2H), 7,84 (уш. с, 1H), 7,63 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,48 (д,  $J=6,3$  Гц, 2H), 3,35-3,18 (м, 4H), 1,33 (с, 6H), 1,03 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H), 0,94 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H). МС (ИЭР):  $m/z$  619,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

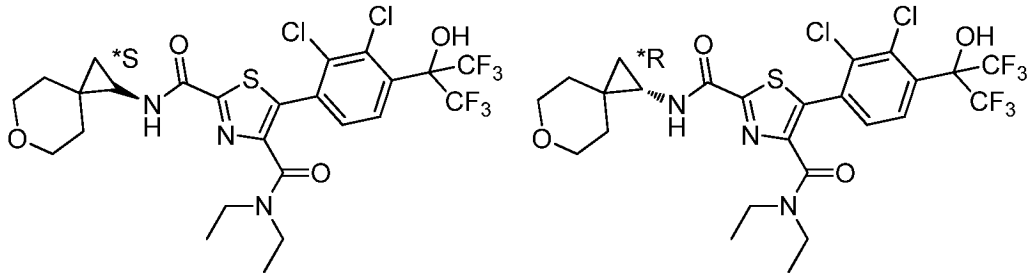
Пример 3/2. N2-(3-Амино-2,2-диметил-3-оксопропил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N4,N4-диэтилтиазол-2,4-дикарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 3, с использованием 3-амино-2,2-диметилпропанамида вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  м. д. 7,91-7,90 (м, 1H), 7,76-7,65 (м, 1H), 7,56-7,26 (м, 1H), 5,80 (уш. с, 1H), 5,32 (уш. с, 1H), 3,63-3,56 (м, 2H), 3,49-3,38

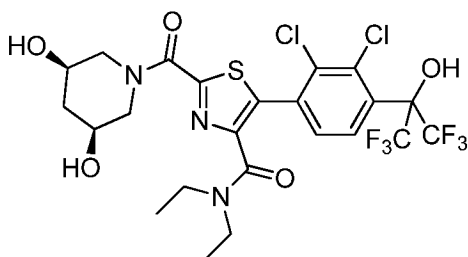
(м, 2H), 3,32-3,24 (м, 2H), 1,31 (с, 6H), 1,18-1,07 (м, 6H). МС (ИЭР):  $m/z$  637,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 3/3а и пример 3/3б. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N4,N4-диэтил-N2-(6-оксаспиро[2.5]октан-1-ил)тиазол-2,4-дикарбоксамид



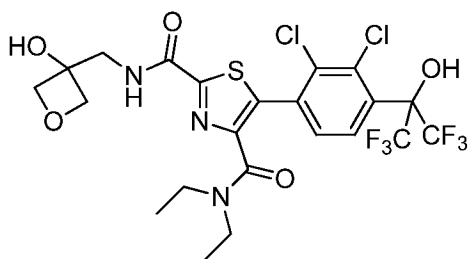
Указанное в заголовке рацемическое соединение получали, как описано в примере 3, с использованием 6-оксаспиро[2.5]октан-1-амина вместо 1-амино-2-метил-пропан-2-ола. Этот рацемат разделяли посредством хиральной ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-H, гексан: EtOH: диэтиламин=90/10/0,2) с получением двух разделенных энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер представлял собой соединение из примера 3/3а: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м. д. 7,75-7,65 (м, 1H), 7,56 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,19-7,18 (м, 1H), 3,88-3,69 (м, 4H), 3,46-3,39 (м, 2H), 3,22-3,15 (м, 2H), 2,85-2,81 (м, 1H), 1,62-1,42 (м, 3H), 1,08-0,95 (м, 6H), 0,88-0,82 (м, 2H), 0,64-0,60 (м, 1H). МС (ИЭР): 648,0 [M+H]<sup>+</sup>. Второй элюируемый энантиомер представлял собой соединение из примера 3/3б: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м. д. 7,80-7,62 (м, 1H), 7,56 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,19-7,18 (м, 1H), 3,88-3,69 (м, 4H), 3,46-3,39 (м, 2H), 3,22-3,15 (м, 2H), 2,85-2,81 (м, 1H), 1,62-1,42 (м, 3H), 1,08-0,95 (м, 6H), 0,88-0,82 (м, 2H), 0,64-0,60 (м, 1H). МС (ИЭР): 648,0  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 3/4. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-((3R,5S)-3,5-дигидроксипиперидин-1-карбонил)-N,N-диэтилтиазол-4-карбоксамид



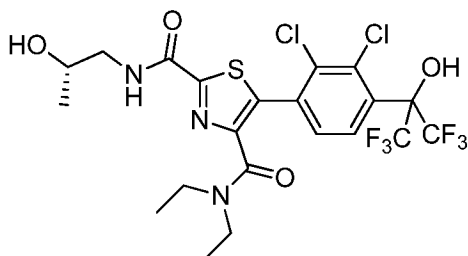
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 3, с использованием (3R,5S)-пиперидин-3,5-диола вместо 1-амино-2-метил-пропан-2-ола. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ м. д. 7,74 (м, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,52 (уш. с, 1H), 5,26-5,22 (м, 1H), 4,80-4,76 (м, 1H), 4,18 (м, 3H), 3,66-3,63 (м, 1H), 3,50-3,39 (м, 3H), 3,29-3,22 (м, 2H), 3,17-3,13 (м, 1H), 2,28-2,23 (м, 1H), 1,89-1,85 (м, 1H), 1,12-1,05 (м, 6H). МС (ИЭР): m/z 638,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 3/5. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N<sub>4</sub>,N<sub>4</sub>-диэтил-N<sub>2</sub>-(3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)тиазол-2,4-дикарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 3, с использованием 3-(аминометил)оксетан-3-ола вместо 1-амино-2-метил-пропан-2-ола. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ м. д. 7,80-7,74 (м, 2H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,52 (уш. с, 1H), 4,60-4,58 (м, 2H), 4,51-4,48 (м, 2H), 3,92-3,90 (м, 2H), 3,45-3,41 (м, 2H), 3,21-3,19 (м, 2H), 1,08-1,04 (м, 6H). МС (ИЭР): m/z 624,0 [M+H]<sup>+</sup>.

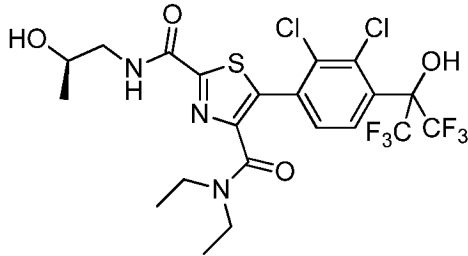
Пример 3/6. (S)-5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N<sub>4</sub>,N<sub>4</sub>-диэтил-N<sub>2</sub>-(2-гидроксипропил)тиазол-2,4-дикарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 3, с использованием (S)-1-аминопропан-2-ола вместо 1-амино-2-метил-пропан-2-ола. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ м. д. 7,76-7,54 (м, 3H), 5,49 (уш. с, 1H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,70-

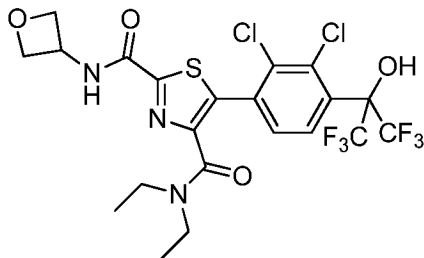
3,62 (м, 1H), 3,46-3,18 (м, 5H), 2,20 (уш. с, 1H), 1,28 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,10-1,04 (м, 6H). МС (ИЭР): 596,1 m/z [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 3/7. (R)-5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N4,N4-диэтил-N2-(2-гидроксипропил)тиазол-2,4-дикарбоксамид



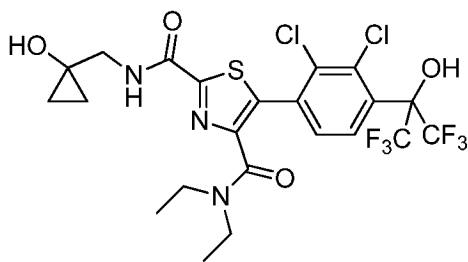
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 3, с использованием (R)-1-аминопропан-2-ола вместо 1-амино-2-метил-пропан-2-ола. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ м. д. 7,76-7,54 (м, 3H), 5,49 (уш. с, 1H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,70-3,62 (м, 1H), 3,46-3,18 (м, 5H), 2,20 (уш. с, 1H), 1,28 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,10-1,04 (м, 6H). МС (ИЭР): 596,0 m/z [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 3/8. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N4,N4-диэтил-N2-(оксетан-3-ил)тиазол-2,4-дикарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 3, с использованием оксетан-3-амина вместо 1-амино-2-метил-пропан-2-ола. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ м. д. 7,75-7,72 (м, 2H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,32 (т, J=6,9 Гц, 2H), 5,30-5,22 (м, 1H), 4,66 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,49-3,42 (м, 2H), 3,24-3,17 (м, 2H), 1,09-1,03 (м, 6H). МС (ИЭР): m/z 594,0 [M+H]<sup>+</sup>.

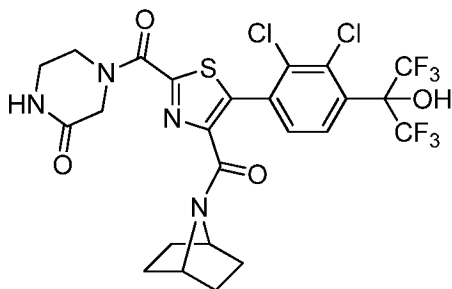
Пример 3/9. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N4,N4-диэтил-N2-((1-гидроксициклопропил)метил)тиазол-2,4-дикарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 3, с использованием 1-(аминометил)циклопропанола вместо 1-амино-2-метил-пропан-2-ола.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  м. д. 7,75-7,66 (м, 2H), 7,56 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 3,60 (д,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,43 (к,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,20 (к,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,60 (уш. с, 1H), 1,06 (м, 6H), 0,91-0,87 (м, 2H), 0,72-0,68 (м, 2H). МС (ИЭР):  $m/z$  608,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 3/10

4-(4-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)тиазол-2-карбонил)пиперазин-2-он

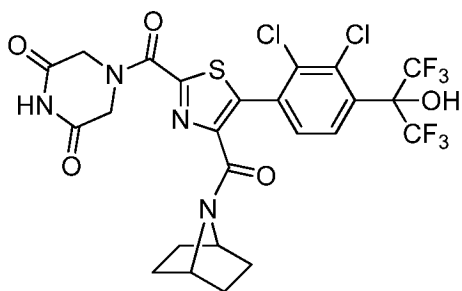


Указанное в заголовке соединение получали из 4-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)тиазол-2-карбоксилата лития (промежуточное соединение 19) с использованием процедуры, описанной для примера 3, с использованием пиперазин-2-она вместо 1-амино-2-метил-пропан-2-ола.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  м. д. 9,18 (уш. с, 1H), 8,25-8,19 (м, 1H), 8,00-7,71 (м, 1H), 7,65 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,61-4,40 (м, 3H), 4,17 (с, 1H), 3,85 (т,  $J=4,8$  Гц, 1H), 3,41-3,38 (м, 1H), 3,29 (с, 1H), 1,67-1,40 (м, 8H). МС (ИЭР):  $m/z$  645,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 3/11

4-(4-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(2,3-дихлор-

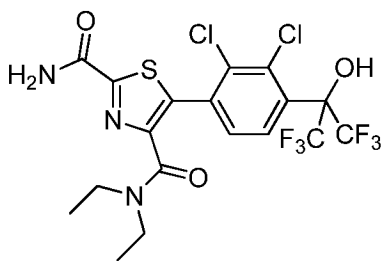
4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)тиазол-2-карбонил)пиперазин-2,6-дион



Указанное в заголовке соединение получали из 4-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)тиазол-2-карбоксилата лития (промежуточное соединение 19) с использованием процедуры, описанной для примера 3, с использованием пиперазин-2,6-диона вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  м. д. 11,52 (уш. с, 1H), 9,18 (уш. с, 1H), 7,91-7,60 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 4,51 (с, 4H), 1,69-1,55 (м, 4H), 1,55-1,42 (м, 4H). МС (ИЭР):  $m/z$  658,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 4

5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N<sub>4</sub>,N<sub>4</sub>-диэтилтиазол-2,4-дикарбоксамид

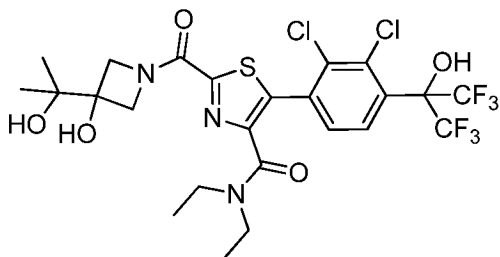


Смесь этил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(диэтилкарбамоил)тиазол-2-карбоксилата (200 мг, 0,35 ммоль, промежуточное соединение 7, этап а) в растворе  $\text{NH}_3$  в этаноле (4 М, 5,0 мл, 20,0 ммоль) перемешивали в течение ночи при  $80^\circ\text{C}$  в автоклаве. Полученный раствор охлаждали до КТ, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц):  $\delta$  м. д. 8,20-7,65 (уш. с, 1H),

7,57 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,31-3,47 (м, 4H), 1,04-1,17 (м, 6H). МС (ИЭР):  $m/z$  538,0  $[M+H]^+$ .

Пример 5

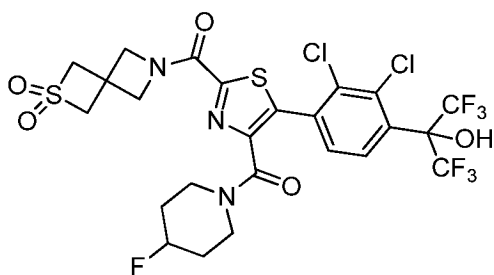
5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-*N,N*-диэтил-2-(3-гидрокси-3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-карбонил)тиазол-4-карбоксамид



К раствору 3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-3-ола (50 мг, 0,38 ммоль, промежуточное соединение 11) в MeOH (10 мл) добавляли этил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(диэтилкарбамоил)тиазол-2-карбоксилат (216 мг, 0,381 ммоль, промежуточное соединение 7, этап а) и  $K_2CO_3$  (105 мг, 0,761 ммоль). После добавления смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=5/1) с последующим проведением препаративной ВЭЖХ (0,05% TFA в качестве аддитива) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  м. д. 8,11-7,49 (м, 2H), 5,02-4,98 (м, 1H), 4,54-4,50 (м, 1H), 4,44-4,40 (м, 1H), 3,93-3,89 (м, 1H), 3,56-3,38 (м, 4H), 1,30-1,18 (м, 9H), 1,09 (м, 3H). МС (ИЭР):  $m/z$  651,7  $[M+H]^+$ .

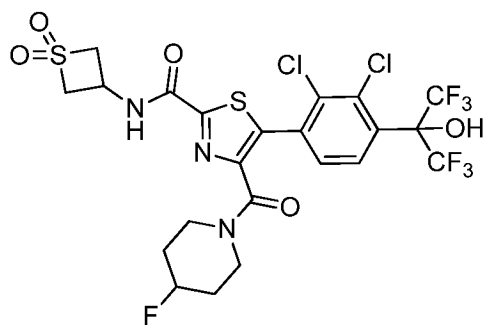
Пример 6

(5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(2,2-диоксидо-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)тиазол-4-ил)(4-фторпиперидин-1-ил)метанон



К раствору 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата лития (339 мг, 0,61 ммоль, промежуточное соединение 8) в DCM (10 мл) добавляли DIPEA (314 мг, 2,44 ммоль) и HOAt (331 мг, 2,44 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут, затем добавляли оксалат 2-тиа-6-аза-спиро[3.3]гептан 2,2-диоксида (117 мг, 0,61 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Затем добавляли NATU (466 мг, 1,22 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи, разбавляли H<sub>2</sub>O и экстрагировали с использованием DCM. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=5/1) с последующим проведением препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ м. д. 7,93 (уш. с, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 4,97-4,75 (м, 1H), 4,47-4,45 (м, 6H), 3,84-3,79 (м, 1H), 3,60-3,55 (м, 3H), 3,34 (с, 2H), 1,86-1,74 (м, 4H). MS (ИЭР): m/z 698,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 6/1. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

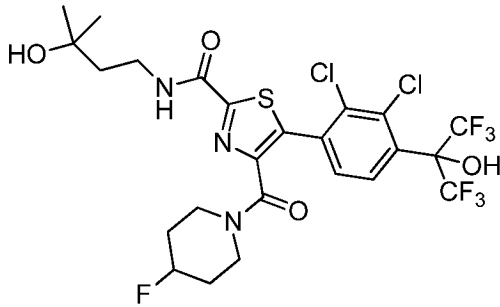


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 6, с использованием 3-аминотиетан 1,1-диоксида вместо 2-тиа-6-аза-спиро[3.3]гептан 2,2-диоксидоксалата. 1H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD,



300 МГц):  $\delta$  м. д. 7,91 (с, 1H), 7,59-7,56 (м, 1H), 4,74-4,71 (м, 1H), 4,60-4,52 (м, 2H), 4,41-4,34 (м, 2H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,58-3,44 (м, 3H), 3,34 (с, 2H), 1,83-1,63 (м, 4H). МС (ИЭР):  $m/z$  672,0 [M+H]<sup>+</sup>.

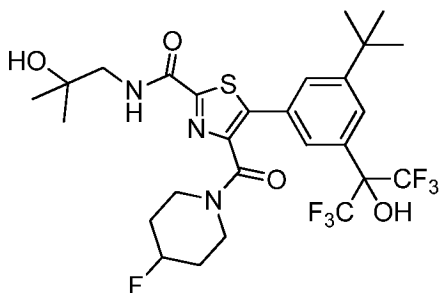
Пример 6/2. 5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 6, с использованием 4-амино-2-метилбутан-2-ола вместо 2-тиа-6-аза-спиро[3.3]гептан 2,2-диоксид оксалата. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц):  $\delta$  м. д. 8,08-8,03 (м, 1H), 7,76 (уш. с, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,99-5,70 (уш. с, 1H), 4,81 (д, J=47,4 Гц, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,64 (к, J=6,3 Гц, 2H), 3,51-3,43 (м, 4H), 1,83-1,64 (м, 6H), 1,33 (с, 6H). МС (ИЭР):  $m/z$  654,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 7

5-(3-(трет-Бутил)-5-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид

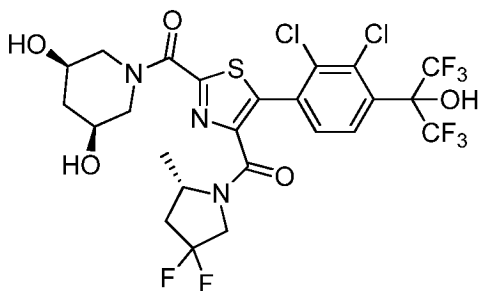


К раствору 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (263 мг, 0,8 ммоль, промежуточное соединение 6/1), 2-(3-бром-5-(трет-бутил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (335 мг, 0,87 ммоль; промежуточное соединение 5), PPh<sub>3</sub> (230 мг, 0,87 ммоль) и KOAc (157 мг, 1,6 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (37 мг,

0,16 ммоль) при КТ в атмосфере азота. Затем смесь нагревали при 110°C в течение ночи, охлаждали до КТ и фильтровали. Осадок после фильтрования промывали EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ и затем препаративной ТСХ (DCM/MeOH=1/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ м. д. 7,85-7,81 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 5,80 (уш. с, 1H), 4,84-4,67 (м, 1H), 4,13-4,08 (м, 1H), 3,52-3,42 (м, 3H), 3,27-3,12 (м, 2H), 2,94-2,90 (м, 1H), 1,92-1,54 (м, 4H), 1,34 (с, 9H), 1,29-1,25 (м, 6H). МС (ИЭР): m/z 628,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 8

(5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-((3R,5S)-3,5-дигидроксипиперидин-1-карбонил)тиазол-4-ил)((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-ил)метанон

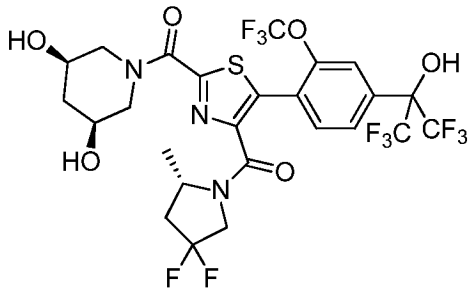


Раствор (S)-этил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (100 мг, 0,16 ммоль, промежуточное соединение 14), гидрохлорида (3R,5S)-пиперидин-3,5-диола (25 мг, 0,16 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (49 мг, 0,36 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при КТ в течение ночи, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ м. д. 9,17 (уш. с, 1H), 7,87-7,65 (м, 2H), 5,19-4,87 (м, 3H), 4,40-3,54 (м, 6H), 3,01-

2,96 (м, 1H), 2,73-2,45 (м, 2H), 2,23-2,15 (м, 2H), 1,35 (к, J=10,8 Гц, 1H), 1,29-1,21 (м, 3H). МС (ИЭР): m/z 685,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 9

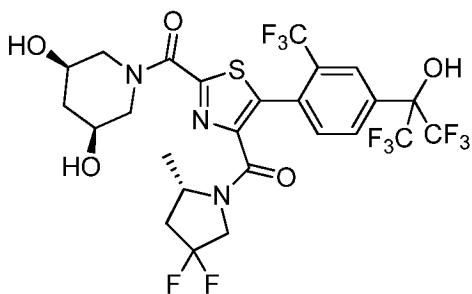
((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-ил) (2-((3R,5S)-3,5-дигидроксипиперидин-1-карбонил)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-(трифторметокси)фенил)тиазол-4-ил)метанон



К раствору 2-(4-бром-3-(трифторметокси)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (200 мг, 0,49 ммоль, промежуточное соединение 4/1) и ((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-ил) (2-((3R,5S)-3,5-дигидроксипиперидин-1-карбонил)тиазол-4-ил)метанона (148 мг, 0,38 ммоль, промежуточное соединение 15) в DMF (6 мл) добавляли KOAc (74 мг, 0,76 ммоль), PPh<sub>3</sub> (199 мг, 0,759 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (85 мг, 0,38 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при 110°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (10 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ м. д. 9,29 (с, 1H), 7,88-7,76 (м, 2H), 7,71-7,69 (м, 1H), 5,21-5,18 (м, 1H), 5,13-4,89 (м, 2H), 4,46-4,31 (м, 2H), 4,12-3,84 (м, 2H), 3,68-3,48 (м, 2H), 3,04-2,92 (м, 1H), 2,72-2,57 (м, 2H), 2,30-2,11 (м, 2H), 1,41-1,14 (м, 4H). МС (ИЭР): m/z 701,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 9/1

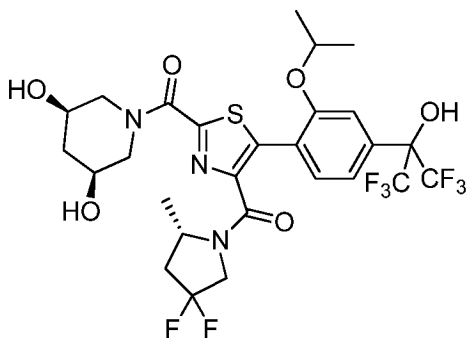
((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-ил) (2-((3R,5S)-3,5-дигидроксипиперидин-1-карбонил)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-(трифторметил)фенил)тиазол-4-ил)метанон



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 9, с использованием 2-(4-бром-3-(трифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 4) вместо 2-(4-бром-3-(трифторметокси)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  м. д. 9,33 (с, 1H), 8,10-7,98 (м, 2H), 7,80-7,77 (м, 1H), 5,23-5,16 (м, 1H), 5,15-4,91 (м, 2H), 4,44-4,34 (м, 1H), 4,30-4,02 (м, 2H), 3,68-3,48 (м, 2H), 3,06-2,94 (м, 1H), 2,70-2,57 (м, 2H), 2,35-2,05 (м, 3H), 1,41-1,30 (м, 1H), 1,26-1,15 (м, 3H). МС (ИЭР):  $m/z$  685,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 9/2

((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-ил) (2-((3R,5S)-3,5-дигидроксипиперидин-1-карбонил)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропоксифенил)тиазол-4-ил)метанон

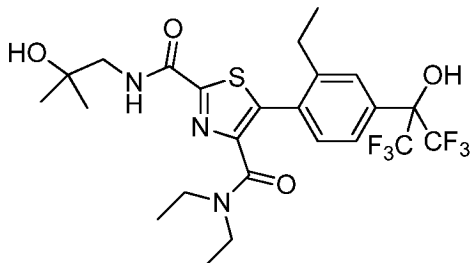


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 9, с использованием 2-(4-бром-3-изопропоксифенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 4/2) вместо 2-(4-бром-3-(трифторметокси)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  м. д. 8,92 (с, 1H), 7,52-7,44 (м, 1H), 7,41-7,34 (м, 1H), 7,29-7,27 (м, 1H), 5,21-5,13 (м, 1H), 5,12-4,93 (м, 2H), 4,79-4,64 (м, 1H), 4,45-4,34 (м, 2H), 3,95-3,75 (м, 2H), 3,64-3,48 (м, 2H), 2,99-2,87 (м, 1H), 2,36-2,05 (м, 3H), 1,46-1,17 (м, 10H), 1,06-1,04

(м, 1H). МС (ИЭР):  $m/z$  675,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 9/3

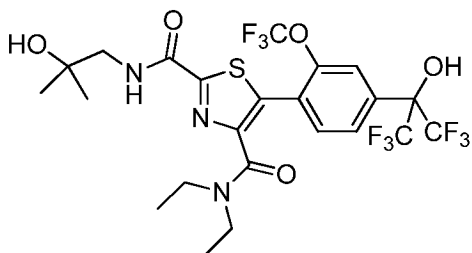
N4,N4-Диэтил-5-(2-этил-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N2-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2,4-дикарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 9, начиная с N4,N4-диэтил-N2-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2,4-дикарбоксамид (промежуточное соединение 6) и 2-(4-бром-3-этилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 3). 1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц):  $\delta$  м. д. 7,69-7,64 (м, 2H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 4,58 (с, 1H), 3,48-3,46 (м, 2H), 3,43-3,35 (м, 2H), 3,12-3,05 (м, 2H), 2,72-2,65 (м, 2H), 2,20 (с, 1H), 1,31 (с, 6H), 1,21-1,16 (м, 3H), 0,99-0,91 (м, 6H). МС (ИЭР):  $m/z$  570,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 9/4

N4,N4-Диэтил-5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-(трифторметокси)фенил)-N2-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2,4-дикарбоксамид

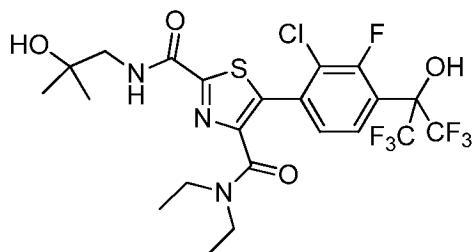


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 9, начиная с N4,N4-диэтил-N2-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2,4-дикарбоксамид (промежуточное соединение 6) и 2-(4-бром-3-трифторметоксифенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 4/1). 1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц):  $\delta$  м. д. 7,76-7,58 (м, 4H), 4,66 (с, 1H), 3,55-3,44 (м, 4H), 3,22-3,11 (м, 2H), 1,97 (с, 1H), 1,60 (с, 6H),

1,18-1,03 (м, 6H). МС (ИЭР):  $m/z$  626,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 9/5

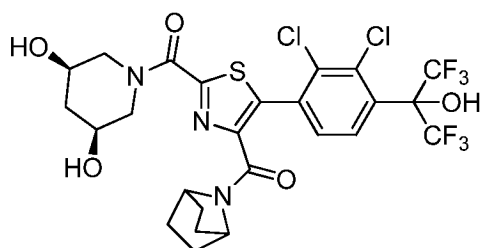
5-(2-Хлор-3-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N4,N4-диэтил-N2-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2,4-дикарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 9, начиная с N4,N4-диэтил-N2-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2,4-дикарбоксамид (промежуточное соединение 6) и 2-(4-бром-3-хлор-2-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 3/1). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ м. д. 7,76-7,72 (м, 1H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 5,39 (с, 1H), 3,50-3,38 (м, 4H), 3,23-3,17 (м, 2H), 2,10 (с, 1H), 1,31 (с, 6H), 1,11-1,00 (м, 6H). МС (ИЭР):  $m/z$  594,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 10

4-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)тиазол-2-ил)((3R,5S)-3,5-дигидроксипиперидин-1-ил)метанон

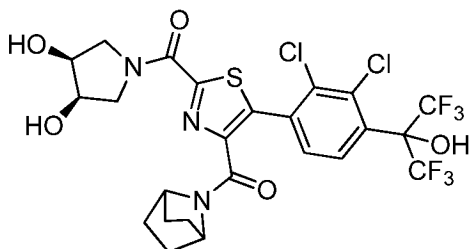


Раствор этил 4-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)тиазол-2-карбоксилата (200 мг, 338 мкмоль; промежуточное соединение 16), гидрохлорида (3R,5S)-пиперидин-3,5-диола (50 мг, 0,33 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (102 мг, 744 мкмоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при КТ в течение ночи, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл × 3).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали до сухого остатка и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  м. д. 9,18 (уш. с, 1H), 8,02-7,70 (м, 1H), 7,65 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,25-5,14 (м, 2H), 5,07 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,54-4,39 (м, 3H), 3,62-3,53 (м, 2H), 2,98 (т,  $J=11,2$  Гц, 1H), 2,60 (т,  $J=11,2$  Гц, 1H), 2,27-2,20 (м, 1H), 1,61-1,45 (м, 8H), 1,39-1,31 (м, 1H). МС (ИЭР):  $m/z$  661,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 10/1

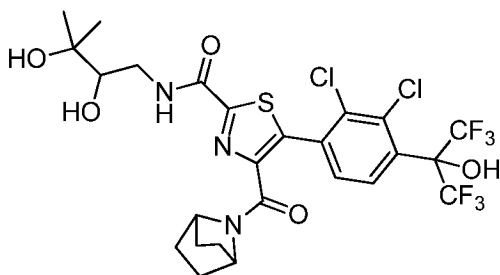
4-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)тиазол-2-ил)((3S,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил)метанон



Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, описанной для примера 10, с использованием гидрохлорида (3S,4R)-пирролидин-3,4-диола вместо гидрохлорида (3R,5S)-пиперидин-3,5-диола.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  м. д. 9,20 (уш. с, 1H), 8,03-7,83 (м, 1H), 7,65 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,12-5,04 (м, 2H), 4,57-4,48 (м, 2H), 4,25-4,10 (м, 3H), 3,91-3,87 (м, 1H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,48-3,41 (м, 1H), 1,67-1,43 (м, 8H). МС (ИЭР):  $m/z$  647,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 10/2

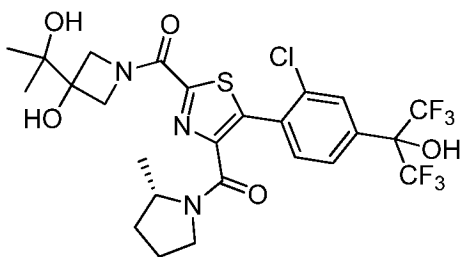
4-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2,3-дигидрокси-3-метилбутил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, описанной для примера 10, с использованием 1-амино-3-метилбутан-2,3-диола вместо гидрохлорида (3R,5S)-пиперидин-3,5-диола. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ м. д. 9,18 (уш. с, 1H), 8,59-8,56 (м, 1H), 7,98-7,62 (м, 2H), 4,95 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,47-4,34 (м, 3H), 3,66-3,61 (м, 1H), 3,45-3,40 (м, 1H), 3,30-3,19 (м, 1H), 1,52-1,36 (м, 8H), 1,13 (с, 3H), 1,09 (с, 3H). МС (ИЭР): m/z 663,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 10/3

(S)-(5-(2-Хлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(3-гидрокси-3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-карбонил)тиазол-4-ил)(2-метилпирролидин-1-ил)метанон

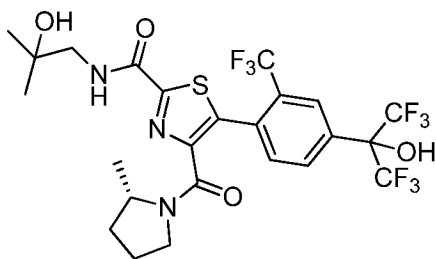


Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, описанной для примера 10, начиная с (S)-этил 5-(2-хлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 16/1), с использованием 3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-3-ола (промежуточное соединение 11) вместо гидрохлорида (3R,5S)-пиперидин-3,5-диола. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц): δ м. д. 7,88 (с, 1H), 7,76-7,73 (м, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 4,99-4,86 (м, 1H), 4,51-4,38 (м, 2H), 4,18-4,16 (м, 1H), 3,90-3,87 (м, 1H), 3,59-3,51 (м, 2H), 2,14-1,57 (м, 4H), 1,23-1,09 (м, 9H). МС (ИЭР): m/z 630,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 10/4

(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-(трифторметил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

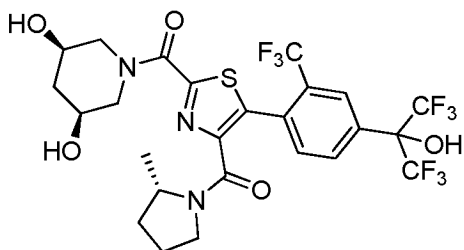




Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, описанной для примера 10, начиная с (S)-этил 5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-(трифторметил)фенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 16/2), с использованием 1-амино-2-метилпропан-2-ола вместо гидрохлорида (3R,5S)-пиперидин-3,5-диола. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ м. д. 8,11 (с, 1H), 7,92-7,90 (м, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 4,44-4,12 (м, 1H), 3,55-3,48 (м, 4H), 2,08-1,53 (м, 4H), 1,32 (с, 6H), 1,19-1,15 (м, 3H). МС (ИЭР): m/z 622,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 10/5

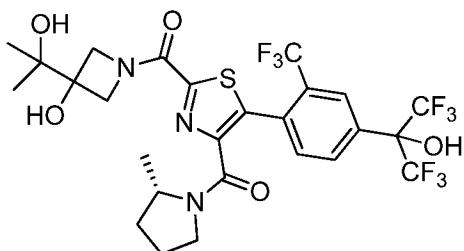
((3R,5S)-3,5-Дигидроксипиперидин-1-ил)(5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-(трифторметил)фенил)-4-(S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-ил)метанон



Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, описанной для примера 10, начиная с (S)-этил 5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-(трифторметил)фенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 16/2). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м. д. 8,09-8,04 (м, 1H), 7,98-7,89 (м, 1H), 7,59-7,46 (м, 1H), 5,53-5,17 (м, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 4,17-4,15 (м, 2H), 3,69-3,45 (м, 3H), 3,15-3,12 (м, 2H), 2,20-1,74 (м, 4H), 1,53-1,43 (м, 3H), 1,15-1,12 (м, 2H). МС (ИЭР): m/z 650,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 10/6

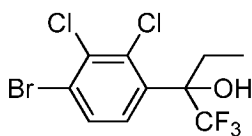
(S) - (5 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) - 2 - (трифторметил) фенил) - 2 - (3-гидрокси-3 - (2-гидроксипропан-2-ил) азетидин-1-карбонил) тиазол-4-ил) (2-метилпирролидин-1-ил) метанон



Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, описанной для примера 10, начиная с (S)-этил 5-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) - 2-(трифторметил) фенил) - 4-(2-метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 16/2), с использованием 3-(2-гидроксипропан-2-ил) азетидин-3-ола (промежуточное соединение 11) вместо гидрохлорида (3R, 5S)-пиперидин-3, 5-диола. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ м. д. 8,06-8,00 (м, 2H), 7,77-7,31 (м, 1H), 5,94-5,89 (м, 1H), 4,86-4,78 (м, 2H), 4,39-4,35 (м, 1H), 4,31-4,26 (м, 1H), 3,98-3,97 (м, 1H), 3,77-3,58 (м, 3H), 2,00-1,88 (м, 2H), 1,76-1,74 (м, 1H), 1,51-1,49 (м, 1H), 1,11-1,04 (м, 9H). МС (ИЭР): m/z 664,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 11: этап а

2-(4-Бром-2,3-дихлорфенил)-1,1,1-трифторбутан-2-ол

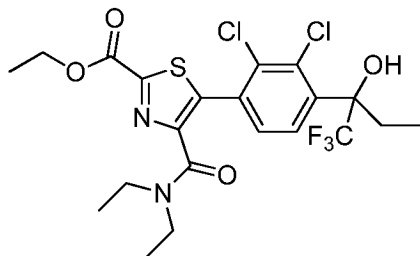


К раствору 1-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-2,2,2-трифторэтанона (2,0 г, 6,2 ммоль, промежуточное соединение 2, этап а) в THF (20 мл) по каплям добавляли хлорид этилмагния (4,50 мл, 2,8 М в THF, 12,6 ммоль) при -30°C в атмосфере N<sub>2</sub> и смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Раствор разбавляли водным NH<sub>4</sub>Cl при 0°C и экстрагировали с использованием EtOAc (x 2). Объединенные органические слои промывали H<sub>2</sub>O и солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=30/1)

с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 11: этап b

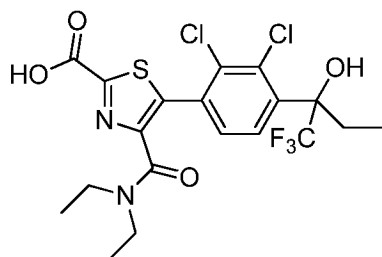
Этил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипутан-2-ил)фенил)-4-(диэтилкарбамоил)тиазол-2-карбоксилат



Раствор 2-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-1,1,1-трифторбутан-2-ола (2,0 г, 5,7 ммоль, пример 11, этап a), этил 4-(диэтилкарбамоил)тиазол-2-карбоксилата (1,4 г, 5,7 ммоль, промежуточное соединение 6, этап a), KOAc (1,1 г, 11,4 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (650 мг, 2,9 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (760 мг, 2,9 ммоль) в DMF (10 мл) продували N<sub>2</sub> в течение 5 минут и затем перемешивали при 110°C в течение ночи. Полученный раствор охлаждали до КТ, разбавляли H<sub>2</sub>O и экстрагировали с использованием EtOAc (x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=5/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 11: этап c

5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипутан-2-ил)фенил)-4-(диэтилкарбамоил)тиазол-2-карбоновая кислота

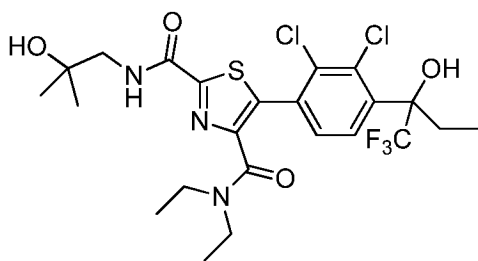


К раствору этил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипутан-2-ил)фенил)-4-(диэтилкарбамоил)тиазол-2-карбоксилата (1,0 г, 2,0 ммоль, пример 11, этап b) в смеси EtOH (5 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляли KOH (213 мг, 3,80 ммоль) и смесь

перемешивали в течение 3 ч при КТ. Раствор концентрировали до сухого остатка, а остаток растворяли в H<sub>2</sub>O. pH доводили до ~ 5 с помощью 2 н. водного раствора HCl при охлаждении на ледяной бане. Полученную смесь экстрагировали с использованием EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали H<sub>2</sub>O и солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

#### Пример 11a

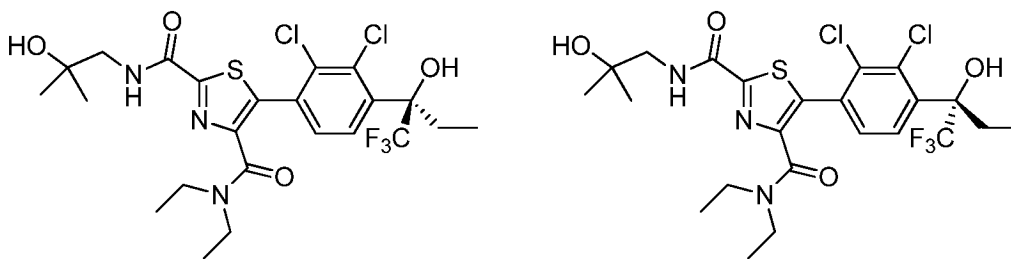
5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N<sub>4</sub>,N<sub>4</sub>-диэтил-N<sub>2</sub>-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2,4-дикарбоксамид (рацемат)



Смесь 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(диэтилкарбамоил)тиазол-2-карбоновой кислоты (600 мг, 1,2 ммоль, пример 11, этап с), 1-амино-2-метилпропан-2-ола (118 мг, 1,33 ммоль), HATU (916 мг, 2,41 ммоль) и DIPEA (311 мг, 2,41 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь выливали в H<sub>2</sub>O и экстрагировали с использованием DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=3/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

#### Пример 11b и пример 11c

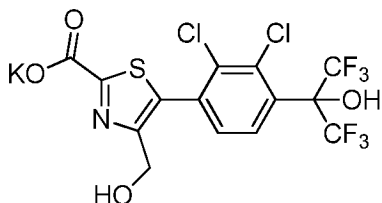
5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N<sub>4</sub>,N<sub>4</sub>-диэтил-N<sub>2</sub>-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2,4-дикарбоксамид (разделенные одиночные энантиомеры)



5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1-трифтор-2-гидроксибутан-2-ил) фенил) - N4,N4-диэтил-N2-(2-гидрокси-2-метилпропил) тиазол-2,4-дикарбоксамид (рацемат, пример 11a) разделяли посредством хиральной SFC (колонка: Chiralpak IE, 5 мкм 4,6×250 мм, элюент: CO<sub>2</sub>/MeOH 80: 20, (0,2% DEA), температура колонки 40,1 °C) с получением двух разделенных энантиомеров. Первый элюируемый энантиомер представлял собой соединение из примера 11b: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ м. д. 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,50-3,39 (м, 4H), 3,22-3,13 (м, 2H), 2,96-2,84 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,31 (с, 6H), 1,07-1,00 (м, 6H), 0,92-0,87 (м, 3H). МС (ИЭР): m/z 570,1 [M+H]<sup>+</sup>. Второй элюируемый энантиомер представлял собой соединение из примера 11с: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ м. д. 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,50-3,39 (м, 4H), 3,22-3,13 (м, 2H), 2,96-2,84 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,31 (с, 6H), 1,07-1,00 (м, 6H), 0,92-0,87 (м, 3H). МС (ИЭР): m/z 570,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 12: этап а

5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -4-(гидроксиметил) тиазол-2-карбоксилат калия

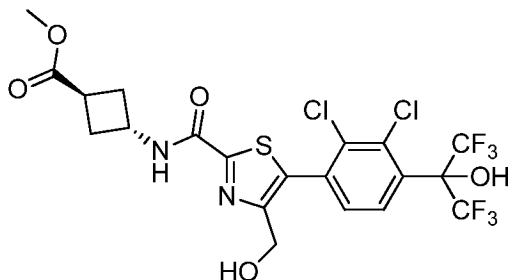


Раствор этил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -4-(гидроксиметил) тиазол-2-карбоксилата (2,08 г, 4,17 ммоль, промежуточное соединение 14, этап b) и КОН (468 мг, 8,35 ммоль) в смеси MeOH (25 мл) и H<sub>2</sub>O (5,0 мл) перемешивали при КТ в течение ночи, концентрировали до сухого остатка, растворяли в Et<sub>2</sub>O, фильтровали и сушили под

вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 12: этап b

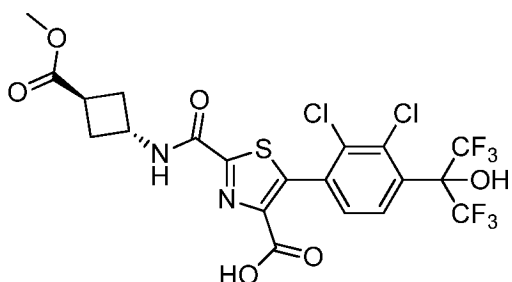
транс-Метил 3-(5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксамидо)циклобутанкарбоксилат



Раствор 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксилата калия (1,16 г, 2,00 ммоль, пример 12, этап а), гидрохлорида транс-метил 3-амино-циклобутан карбоксилата (398 мг, 2,40 ммоль), DIPEA (645 мг, 5,00 ммоль) и HATU (736 мг, 2,00 ммоль) в DMF (15 мл) перемешивали при КТ, концентрировали до сухого остатка, разводили водой и экстрагировали с использованием EtOAc три раза. Объединенные органические слои последовательно промывали три раза водой и солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=от 2/1 до 1/2) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 12: этап с

5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-((транс-3-(метоксикарбонил)циклобутил)карбамоил)тиазол-4-карбоновая кислота

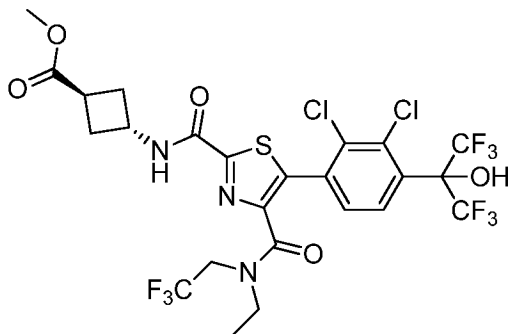


К раствору транс-метил 3-(5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-

гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -4- (гидроксиметил) тиазол-2-карбоксамидо) циклобутанкарбоксилата (558 мг, 0,960 ммоль, пример 12, этап b) в MeCN (10 мл) и H<sub>2</sub>O (5,0 мл) добавляли диацетат йодбензола (1,28 г, 4,0 ммоль) и TEMPO (151 мг, 0,966 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 ч при КТ, концентрировали до сухого остатка и экстрагировали с использованием EtOAc (x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=1/2) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 12: этап d

транс-Метил-3- (5- (2,3-дихлор-4- (1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -4- (этил (2,2,2-трифторэтил) карбамоил) тиазол-2-карбоксамидо) циклобутанкарбоксилат

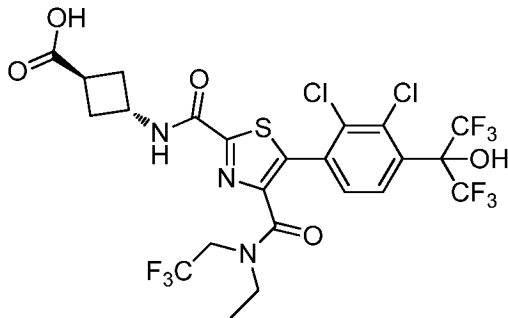


Раствор 5- (2,3-дихлор-4- (1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -2- ( (транс-3- (метоксикарбонил) циклобутил) карбамоил) тиазол-4-карбоновой кислоты (249 мг, 0,418 ммоль, пример 12, этап c), гидрохлорида этил- (2,2,2-трифтор-этил) -амин (81,8 мг, 0,500 ммоль), DIPEA (258 мг, 2,00 ммоль) и HATU (160 мг, 0,42 ммоль) в DMF (3,0 мл) перемешивали в течение ночи при КТ, концентрировали до сухого остатка и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 12

транс-3- (5- (2,3-Дихлор-4- (1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-

гидроксипропан-2-ил) фенил) -4- (этил (2, 2, 2-трифторэтил) карбамоил) тиазол-2-карбоксамидо) циклобутанкарбоновая кислота

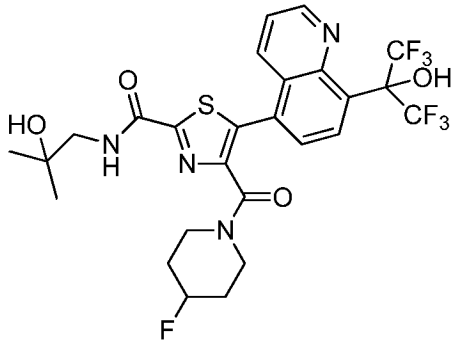


К раствору транс-метил 3-(5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -4- (этил (2, 2, 2-трифторэтил) карбамоил) тиазол-2-карбоксамидо) циклобутан-карбоксилата (141 мг, 0,200 ммоль, пример 12, этап d) в смешанных растворителях (THF/MeOH/H<sub>2</sub>O, 1/1/1, 10 мл) добавляли LiOH•H<sub>2</sub>O (33,6 мг, 0,802 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи, доводили до pH=2 с помощью 1 н. водного раствора HCl и затем разбавляли EtOAc. Полученную смесь промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): δ м. д. 7,70 (уш. с, 1H), 7,51-7,36 (м, 2H), 4,84-4,76 (м, 1H), 4,15-4,03 (м, 2H), 3,61-3,37 (м, 2H), 3,21-3,16 (м, 1H), 2,87-2,78 (м, 2H), 2,53-2,42 (м, 2H), 1,33-1,24 (м, 2H), 1,18-1,09 (м, 3H). МС (ИЭР): m/z 690,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 13

4-(4-Фторпиперидин-1-карбонил)-5-(8-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) хинолин-5-ил) -N-(2-гидрокси-2-метилпропил) тиазол-2-карбоксамид

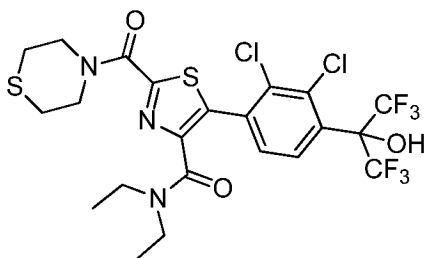




Смесь 2-(5-бромхинолин-8-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (30 мг, 0,080 ммоль, промежуточное соединение 17), 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамида (26 мг, 0,079 ммоль, промежуточное соединение 6/1), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6,0 мг, 0,027 ммоль), RuPhos (14 мг, 0,030 ммоль), KOAc (16 мг, 0,16 ммоль) и пивалево́й кислоты (3,0 мг, 0,029 ммоль) в бутиронитриле (1 мл) дегазировали посредством барботирования N<sub>2</sub> через раствор в течение 5 минут. Контейнер затем герметизировали и нагревали при 115°C в течение 15 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали посредством FCC на силикагеле (0-100% EtOAc в гептанах) и затем посредством препаративной ВЭЖХ (10-95% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ м. д. 8,90 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,73 (уш. с, 1H), 7,63 (дд, J=4,6, 8,6 Гц, 1H), 4,66 (д, J=47,5 Гц, 1H), 3,84-3,95 (м, 1H), 3,53 (д, J=5,1 Гц, 2H), 3,19-3,33 (м, 3H), 1,68-1,80 (м, 1H), 1,37-1,57 (м, 2H), 1,35 (с, 6H), 0,84-1,08 (м, 1H). МС (ИЭР): m/z 623,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 14: этап а

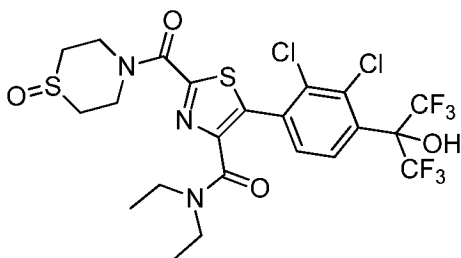
5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N,N-диэтил-2-(тиоморфолин-4-карбонил)тиазол-4-карбокса́мид



Раствор 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(тиоморфолин-4-карбонил)тиазол-4-карбоновой кислоты (147 мг, 0,258 ммоль, промежуточное соединение 20), HATU (148 мг, 0,389 ммоль) и DIPEA (84 мг, 0,65 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем добавляли диэтиламин (23 мг, 0,31 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc (x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=3/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 14: этап b

5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N,N-диэтил-2-(1-оксидотиоморфолин-4-карбонил)тиазол-4-карбоксамид

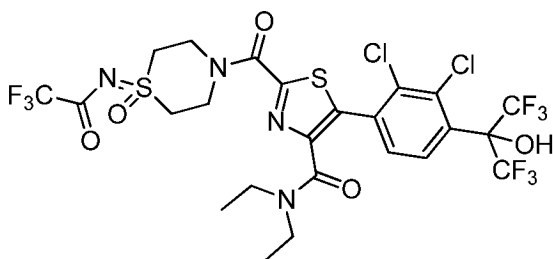


К раствору 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N,N-диэтил-2-(тиоморфолин-4-карбонил)тиазол-4-карбоксамид (122 мг, 0,195 ммоль, пример 14, этап a) в DCM (10 мл) добавляли m-CPBA (39 мг, 0,20 ммоль, 85%) при 0°C и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь гасили водным раствором NaHSO<sub>3</sub>, разбавляли водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с использованием EtOAc (x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Пример 14: этап c

5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-

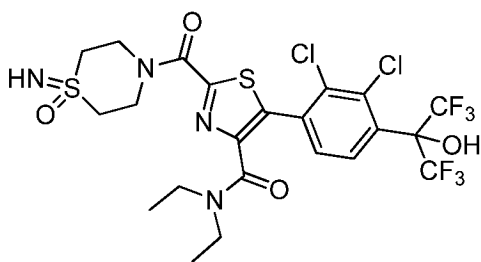
ил) фенил) -N,N-диэтил-2-(1-оксидо-1-((2,2,2-трифторацетил)имино) тиоморфолин-4-карбонил) тиазол-4-карбоксамид



К раствору 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -N,N-диэтил-2-(1-оксидотиоморфолин-4-карбонил) тиазол-4-карбоксамид (108 мг, 0,169 ммоль, пример 14, этап b), 2,2,2-трифторацетамида (38 мг, 0,34 ммоль), MgO (27 мг, 0,68 ммоль) и Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (8 мг, 20 мкмоль) в DCM (8 мл) добавляли PhI(OAc)<sub>2</sub> (82 мг, 0,26 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение 6 ч. Полученную смесь разбавляли водой и три раза экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством FCC на силикагеле (PE/EtOAc=5/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

#### Пример 14

5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -N,N-диэтил-2-(1-имино-1-оксидотиоморфолин-4-карбонил) тиазол-4-карбоксамид

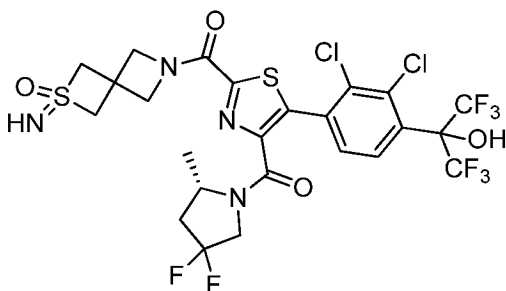


К раствору 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -N,N-диэтил-2-(1-оксидо-1-((2,2,2-трифторацетил)имино) тиоморфолин-4-карбонил) тиазол-4-карбоксамид (82 мг, 0,11 ммоль, пример 14, этап c) в MeOH (4 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38 мг, 0,28 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc (x

3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  м. д. 7,71 (уш. с, 1H), 7,55 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,02-4,99 (м, 1H), 4,80-4,77 (м, 1H), 4,40-4,36 (м, 1H), 4,23-4,22 (м, 1H), 3,47-3,42 (м, 2H), 3,25-3,21 (м, 6H), 3,70 (с, 1H), 1,12-1,04 (м, 6H). МС (ИЭР):  $m/z$  655,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 14/1

(S) - (5 - (2,3-Дихлор-4 - (1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -2 - (2-имино-2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро [3.3] гептан-6-карбонил) тиазол-4-ил) (4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-ил) метанон

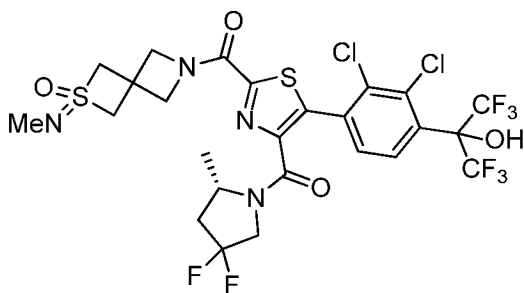


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 14, этапы а, с и конечный этап, с использованием на этапе а 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -2-(2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро [3.3] гептан-6-карбонил) тиазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 20/1) вместо 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -2-(тиоморфолин-4-карбонил) тиазол-4-карбоновой кислоты и гидрохлорида (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидина (промежуточное соединение 12) вместо диэтиламина.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц):  $\delta$  м. д. 7,95-7,87 (м, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 5,06-5,00 (м, 2H), 4,51-4,31 (м, 8H), 4,22-4,12 (м, 1H), 2,71-2,66 (м, 1H), 2,22-2,18 (м, 1H), 1,38-1,28 (м, 3H). МС (ИЭР):  $m/z$  715,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 14/2

(S) - (5 - (2,3-Дихлор-4 - (1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -2 - (2 - (метилимино) -2-оксидо-2-тиа-6-

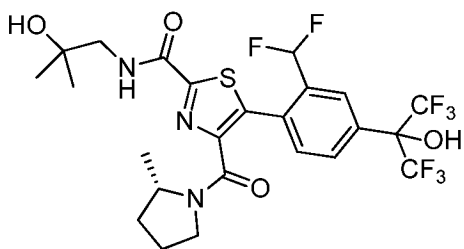
азаспиро [3.3] гептан-6-карбонил) тиазол-4-ил) (4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-ил) метанон



К раствору (S)-5-(2-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(2-имино-2-оксидо-2-тиа-6-азаспиро [3.3] гептан-6-карбонил) тиазол-4-ил) (4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-ил) метанона (81 мг, 0,11 ммоль, пример 14/1) в DMF (4 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23 мг, 0,17 ммоль) и MeI (26 мг, 0,17 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем разбавляли водой и три раза экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц): δ м. д. 7,62 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,01-4,90 (м, 2H), 4,54-4,27 (м, 6H), 4,04-3,95 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,25-3,17 (м, 1H), 2,65-2,57 (м, 1H), 2,18-2,11 (м, 1H), 1,39-1,22 (м, 3H). МС (ИЭР): m/z 729,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 15

(S)-5-(2-(Дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксамид

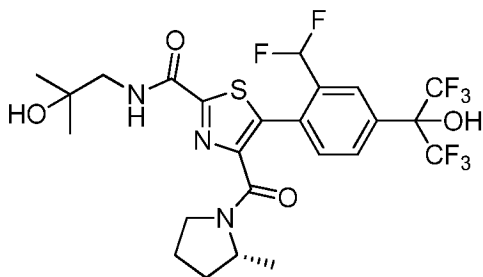


В колбу в атмосфере азота загружали (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксамид (2,0 г, 6,42 ммоль, промежуточное соединение 15/1),

2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (2,63 г, 7,06 ммоль, промежуточное соединение 18), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,78 г, 12,84 ммоль), пивалевую кислоту (0,26 г, 2,57 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (0,50 г, 0,48 ммоль), cataCXium® А (0,35 г, 0,96 ммоль) и н-бутиронитрил (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16,5 ч при 100–105 °С. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и водную фазу экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои концентрировали под вакуумом и неочищенный продукт очищали посредством FCC на силикагеле (EtOAc/гептан=от 1/2 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 8,14 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=14,4, 8,2 Гц, 1H), 7,07–6,76 (м, 1H), 4,55–4,11 (м, 1H), 3,70–3,41 (м, 4H), 2,16–1,89 (м, 2H), 1,87–1,78 (м, 1H), 1,63–1,55 (м, 1H), 1,28 (с, 6H), 1,18–1,12 (дд, J=16,1, 6,4 Гц, 3H). MS (ИЭР): m/z 604,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 15/1

(R)-5-(2-(Дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



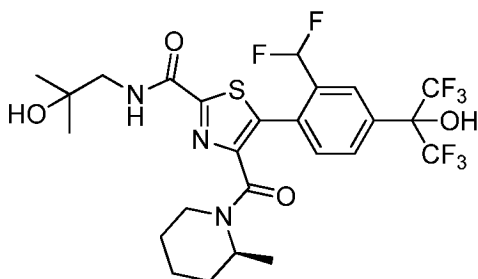
н-Бутиронитрил (2 мл), который в течение 45 минут барботировали аргоном, добавляли к смеси (R)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (150 мг, 0,482 ммоль, промежуточное соединение 15/2), 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (0,17 г, 0,46 ммоль, промежуточное соединение 18), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,27 г, 1,95 ммоль) и пивалевой кислоты (0,025 г, 0,241 ммоль). Полученную смесь дополнительно барботировали азотом в течение 25 минут. Затем добавляли Pd((t-

Bu)3P)2 (0,025 г, 0,048 ммоль) при КТ в атмосфере азота и смесь барботировали азотом в течение 2 минут. Смесь затем нагревали при 100°C в течение 19 минут, охлаждали до КТ и фильтровали через Celite®. Осадок после фильтрования промывали EtOAc и органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO3, водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным MgSO4, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством FCC на силикагеле (от 0 до 60% EtOAc в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. 1H ЯМР (CDCl3, 400 МГц): δ м. д. 8,08 (с, 1H), 7,83 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,64-7,43 (м, 2H), 6,97-6,64 (м, 1H), 4,93 (с, 0,3 H), 4,89 (с, 0,7 H), 4,31-4,1 (м, 1H), 3,58-3,33 (м, 4H), 2,07-1,49 (м, 5H), 1,32 (с, 6H), 1,15 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,07 (д, J=6,4 Гц, 1H). МС (ИЭР): m/z 604,1 [M+H]+.

Пример 15/2

(S)-5-(2-(Дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-

N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

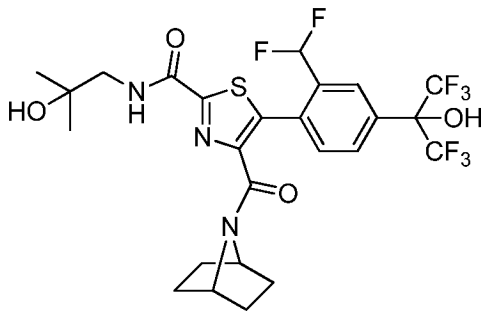


n-Бутиронитрил (2 мл), который в течение 1 ч барботировали аргоном, добавляли к смеси (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (63 мг, 0,19 ммоль, промежуточное соединение 15/3), 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (100 мг, 0,268 ммоль, промежуточное соединение 18), K2CO3 (0,12 г, 0,87 ммоль) и пивалевой кислоты (0,009 г, 0,088 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 20 минут. Затем добавляли Pd(OAc)2 (9,7 мг, 0,04 ммоль) и ди-(1-адамантил)-N-бутилфосфин (14,8 мг, 0,041 ммоль) при КТ в атмосфере азота и смесь барботировали азотом в течение 1 минуты. Смесь нагревали при

100°C в течение 3 дней, охлаждали до КТ и фильтровали через Celite®. Осадок после фильтрования промывали EtOAc и органический слой промывали водным насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали до сухого остатка и остаток очищали посредством FCC на силикагеле (от 0 до 60% EtOAc в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц): δ м. д. 8,13 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,56 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,95-6,73 (м, 1H), 4,82 (с, 0,5H), 4,54 (с, 1H), 4,39 (д, J=13,5 Гц, 0,5H), 3,83 (с, 0,5H), 3,48 (дд, J=6,4, 1,7 Гц, 2H), 3,28 (д, J=13,4 Гц, 0,5H), 2,88 (т, J=13,3 Гц, 0,5H), 2,77 (д, J=13,5 Гц, 0,5H), 2,04-1,98 (м, 1H), 1,49-1,41 (м, 4H), 1,32 (с, 6H), 1,28-1,18 (м, 1H), 1,11 (д, J=6,8 Гц, 1,5H), 1,01 (д, J=7,0 Гц, 1,5H) 0,86-0,78 (м, 1H). МС (ИЭР): m/z 617,7 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 15/3

4-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(2-(дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



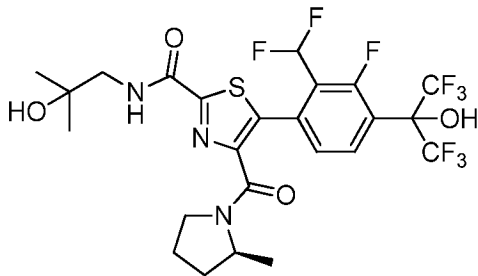
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 15/1, с использованием 4-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 15/4) вместо (R)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц): δ м. д. 8,13-8,07 (м, 1H), 7,88-7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,81 (т, J=54,9 Гц, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,20 (с, 1H), 3,49 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,97 (с, 1H), 1,73-1,66 (м, 2H), 1,46-1,36 (м, 6H), 1,33 (с, 6H). МС (ИЭР): m/z



615,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 15/4

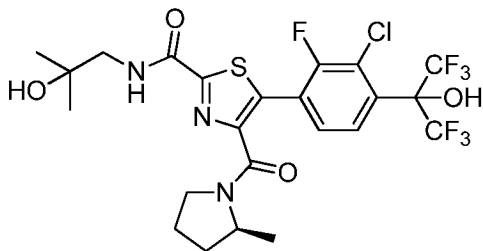
(S)-5-(2-(Дифторметил)-3-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 15/1, с использованием (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 15/1) вместо (R)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 2-(4-бром-3-(дифторметил)-2-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 27) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц): δ м. д. 8,00-7,91 (м, 1H), 7,60-7,55 (м, 1H), 7,38 (дд, J=18,2, 8,4 Гц, 1H), 6,97-6,74 (м, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,41-4,32 (м, 0,3H), 4,24-4,15 (м, 0,7H), 3,62-3,41 (м, 4H), 2,12-1,84 (м, 4H), 1,78-1,75 (м, 1H), 1,33 (с, 6H), 1,20 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,13 (д, J=6,4 Гц, 1H). МС (ИЭР): m/z 621,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 15/5

(S)-5-(3-Хлор-2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

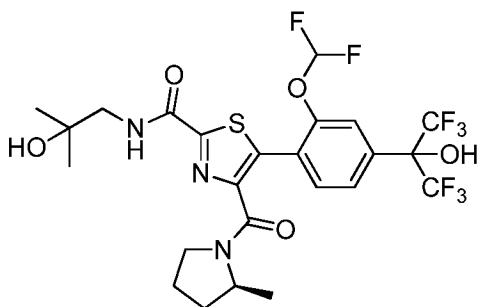


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 15/1, с использованием (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-

4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид  
(промежуточное соединение 15/1) вместо (R)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 2-(4-бром-2-хлор-3-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 26) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц): δ м. д. 7,60-7,56 (м, 3H), 4,37-4,27 (м, 0,8H), 4,17-4,11 (м, 0,2H), 3,74-3,35 (м, 4H), 2,16-1,89 (м, 4H), 1,88-1,75 (м, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,29 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,03 (д, J=6,4 Гц, 1H). МС (ИЭР): m/z 605,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 15/6

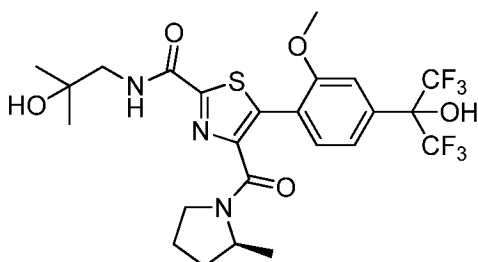
(S)-5-(2-(Дифторметокси)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 15/2, с использованием (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 15/1) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 2-(4-бром-3-(дифторметокси)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 24) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц): δ м. д. 7,64-7,53 (м, 4H), 6,70-6,42 (м, 1H), 4,76-4,74 (м, 1H), 4,29-4,25 (м, 0,7H), 4,12-4,09 (м, 0,3H), 3,64-3,58 (м, 0,7H), 3,55-3,35 (м, 3,3H), 2,12-2,05 (м, 0,7H), 2,04 (с, 0,7H), 1,99-1,92 (м, 0,6H), 1,94-1,81 (м, 2H), 1,80-1,74 (м, 1H), 1,31 (с, 6H), 1,26 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,01 (д, J=6,4 Гц, 1H). МС (ИЭР): m/z 619,6 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 15/7

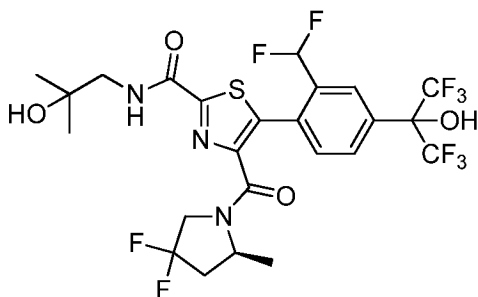
(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метоксифенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 15/2, с использованием (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида (промежуточное соединение 15/1) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и 2-(4-бром-3-метоксифенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 25) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц):  $\delta$  м. д. 7,69-7,65 (м, 1H), 7,54 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 4,49 (уш. с, 1H), 4,35-4,26 (м, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,76-3,71 (м, 0,3H), 3,65-3,45 (м, 0,7H), 3,52-3,41 (м, 2H), 3,17-3,12 (м, 0,5H), 3,05-3,00 (м, 0,5H), 2,26 (с, 0,7H), 2,21 (с, 0,3 H), 2,03-1,97 (м, 1H), 1,85-1,62 (м, 2H), 1,52-1,49 (м, 1H), 1,30 (с, 6H), 1,24 (д,  $J=6,4$  Гц, 2H), 0,87 (д,  $J=6,5$  Гц, 1H). МС (ИЭР):  $m/z$  583,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 15/8

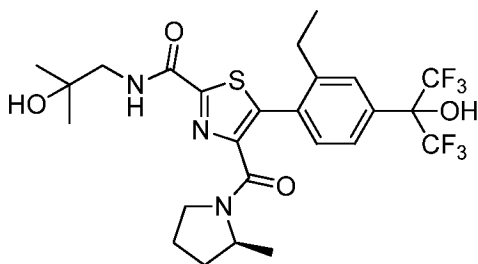
(S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(2-(дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 15/1, с использованием (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 15/5) вместо (R)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц): δ м. д. 8,12-8,04 (м, 1H), 7,91-7,83 (м, 1H), 7,54-7,46 (м, 2H), 6,87-6,63 (м, 1H), 4,71-4,66 (м, 0,3H), 4,5-4,47 (м, 0,7H), 4,27 (с, 1H), 4,05 (к, J=12,7 Гц, 1H), 3,93 (к, J=12,0 Гц, 0,7H), 3,84-3,77 (м, 0,3H), 3,57-3,42 (м, 2H), 2,58-2,50 (м, 1H), 2,21-2,01 (м, 1H), 1,87 (с, 0,7H), 1,78 (с, 0,3H), 1,34 (с, 6H), 1,33-1,29 (м, 2H), 1,28-1,26 (м, 1H). МС (ИЭР): m/z 639,6 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 15/9

(S)-5-(2-Этил-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

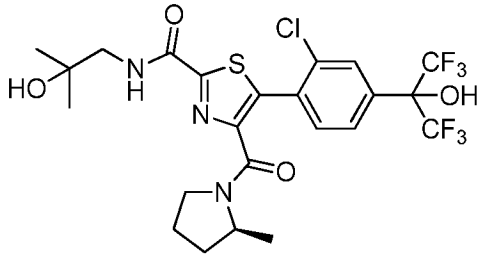


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 15/2, с использованием (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 15/1) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 2-(4-бром-3-этилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 3) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц): δ м. д. 7,69 (с, 1H), 7,65 (т, J=6,4 Гц, 0,7H), 7,61 (т, J=6,4 Гц, 0,3H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,42-7,39 (м, 1H), 4,22-4,19 (м, 0,7H), 4,06 (с, 0,3H), 4,02 (с, 0,7H), 3,94-3,92 (м, 0,3H), 3,56-3,42 (м, 3H), 3,24-3,21 (м, 0,5H), 3,11-3,06 (м, 0,5H), 2,76-2,62 (м, 2H), 2,09 (с, 0,7H), 2,02 (с, 0,3H), 2,01-1,95 (м, 0,7H), 1,92-1,86 (м, 0,3H), 1,80-1,61 (м,

2H), 1,46 1,40 (м, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,21-1,17 (м, 3H), 1,11 (д, J=6,3 Гц, 2H), 0,98 (д, J=6,4 Гц, 1H). МС (ИЭР): m/z 581,7 [M+H]+.

Пример 15/10

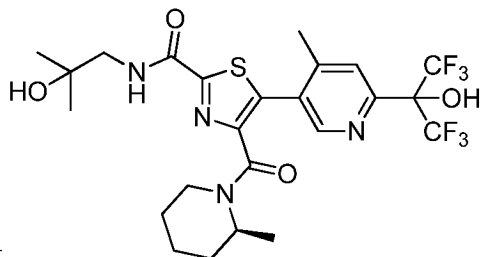
(S)-5-(2-Хлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил) -N-(2-гидрокси-2-метилпропил) -4-(2-метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 15/2, с использованием (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 15/1) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксамид и 2-(4-бром-3-хлорфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 4/3) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил) фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола. 1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц): δ м. д. 7,88-7,85 (м, 1H), 7,70-7,58 (м, 2H), 7,56-7,53 (м, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,30-4,17 (м, 0,7H), 4,10-4,07 (м, 0,3H), 3,60-3,39 (м, 2,7H), 3,40-3,24 (м, 1,3H), 2,34 (с, 0,7H), 2,27 (с, 0,3H), 2,09-1,65 (м, 3H), 1,62-1,57 (м, 0,3H), 1,53-1,46 (м, 0,7H), 1,31 (с, 6H), 1,17 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,03 (д, J=6,4 Гц, 1H). МС (ИЭР): m/z 587,7 [M+H]+.

Пример 15/11

(S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилпиридин-3-ил) -N-(2-гидрокси-2-метилпропил) -4-(2-метилпиперидин-1-карбонил) тиазол-2-

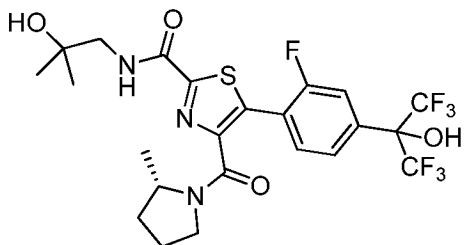


карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 15, с использованием (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 15/3) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 2-(5-бром-4-метилпиридин-2-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 23/1) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ м. д. 8,67 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,42-7,34 (м, 1H), 5,47-5,33 (м, 1H), 5,12-4,65 (м, 1H), 3,69-3,12 (м, 3H), 3,04-2,88 (м, 1H), 2,57 (д, J=7,5 Гц, 3H), 2,19-2,12 (м, 1H), 1,84-1,69 (м, 1H), 1,64-1,55 (м, 2H), 1,50-1,43 (м, 1H), 1,40-1,31 (м, 1H), 1,31-1,28 (м, 8H), 1,10 (д, J=6,9 Гц, 1H). МС (ИЭР): m/z 583,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 16

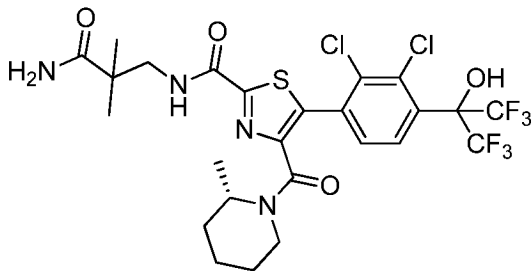
(S)-5-(2-Фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 21, этап b, с использованием (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 15/1) вместо N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксамид и 2-(4-бром-3-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (промежуточное соединение 4/4) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц, смесь ротамеров): δ м. д. 7,94-7,51 (м, 4H), 4,33-3,24 (м, 5H), 1,96-1,78 (м, 4H), 1,31 (м, 6H), 1,28-0,96 (м, 3H). МС (ИЭР): m/z 572,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 17: этап a

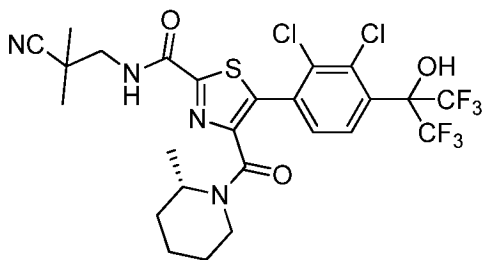
(S)-N-(3-Амино-2,2-диметил-3-оксопропил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для примера 1, с использованием 2-((3-амино-2,2-диметил-3-оксопропил)карбамоил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)тиазол-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 22) вместо 2-((3-амино-2,2-диметил-3-оксопропил)карбамоил)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)нафталин-1-ил)тиазол-4-карбоновой кислоты и (S)-2-метилпиперидина вместо 4-метилпиперидина.

Пример 17: этап b

(S)-N-(2-Циано-2-метилпропил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

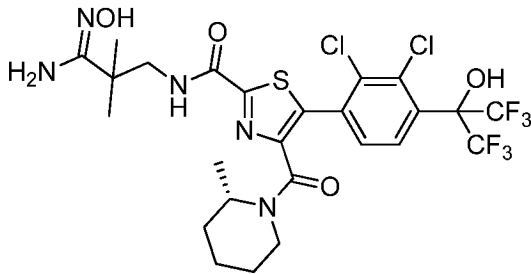


К раствору (S)-N-(3-амино-2,2-диметил-3-оксопропил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (168 мг, 0,253 ммоль, пример 17, этап a) в сухом DCM (10 мл) добавляли TFAA (106 мг, 0,505 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Смесь гасили водой и три раза экстрагировали с использованием DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого

вещества.

Пример 17: этап с

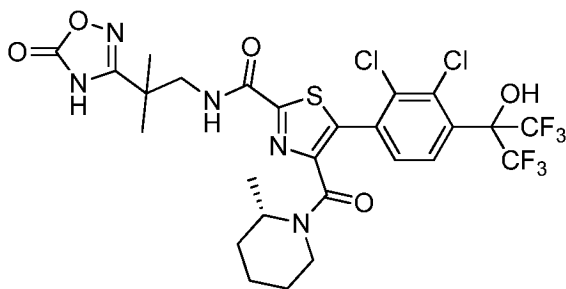
(S)-N-(3-Амино-3-(гидроксиимино)-2,2-диметилпропил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Раствор (S)-N-(2-циано-2-метилпропил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (152 мг, 0,24 ммоль, пример 17, этап b), NaOEt (49 мг, 0,72 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (25 мг, 0,36 ммоль) в EtOH (5 мл) перемешивали при 65°C в течение ночи. Добавляли воду, после чего смесь экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 17

(S)-5-(2,3-Дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-метил-2-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



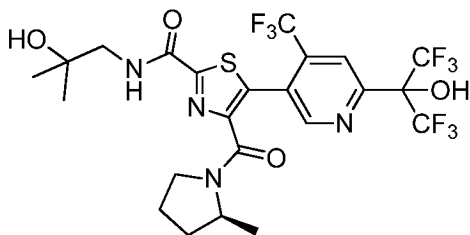
Раствор (S)-N-(3-амино-3-(гидроксиимино)-2,2-диметилпропил)-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(2-метилпиперидин-1-



карбонил)тиазол-2-карбоксамид (122 мг, 0,18 ммоль, пример 17, этап с), NaOEt (61 мг, 0,90 ммоль), CDI (156 мг, 0,90 ммоль) в EtOH (4 мл) перемешивали при 70°C в течение 72 ч. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ м. д. 8,04-7,84 (м, 1H), 7,60-7,56 (м, 1H), 4,79-3,48 (м, 4H), 3,15-2,88 (м, 1H), 1,70-1,51 (м, 4H), 1,45-1,03 (м, 11H). MS (ИЭР): m/z 704,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 18

(S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

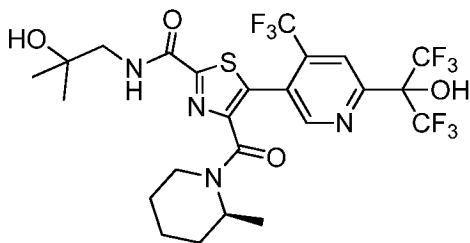


В высушенный в сушильном шкафу флакон добавляли (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (87 мг, 0,28 ммоль, промежуточное соединение 15/1), 2-(5-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (100 мг, 0,26 ммоль, промежуточное соединение 23), Pd(OAc)<sub>2</sub> (9 мг, 0,038 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-*i*-пропокси-1,1'-бифенил (RuPhos, 18 мг, 0,038 ммоль), пивалевую кислоту (10,5 мг, 0,1 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 мг, 0,43 ммоль). Флакон помещали в атмосферу N<sub>2</sub>, затем добавляли бутиронитрил (1,6 мл, который барботировали N<sub>2</sub> в течение 1 часа) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 17 ч. Смесь охлаждали до КТ, фильтровали через Celite®, промывали EtOAc и концентрировали органические соединения до сухого остатка. К неочищенному остатку добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-*i*-пропокси-1,1'-бифенил (RuPhos, 18

мг, 0,038 ммоль), пивалевую кислоту (10,5 мг, 0,1 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 мг, 0,43 ммоль) и бутиронитрил (1,6 мл). Смесь барботировали N<sub>2</sub> в течение 30 минут, затем добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (9 мг, 0,038 ммоль) и в течение 2 минут смесь барботировали N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч, затем охлаждали до КТ, гасили водой (15 мл), затем экстрагировали с использованием EtOAc (2×20 мл). Органические соединения объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества кремового цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ м. д. 8,90-8,84 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,61-7,51 (м, 1H), 6,71 (уш. с, 1H), 4,73-4,14 (м, 1H), 3,76-3,46 (м, 4H), 2,10-1,70 (м, 4H), 1,64-1,50 (м, 1H), 1,34 (с, 6H), 1,20 (д, J=6,3 Гц, 3H). МС (ИЭР): m/z 623,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 18/1

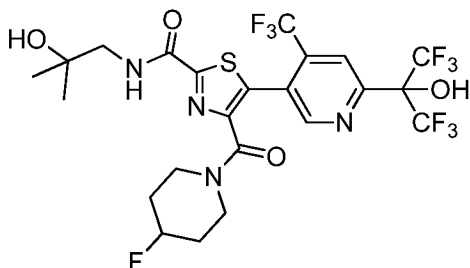
(S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, описанной для примера 18, с использованием (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 15/3) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ м. д. 8,98-8,91 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,63-7,55 (м, 1H), 4,84-4,33 (м, 1H), 4,12-4,04 (м, 0,5H), 3,51-3,48 (м, 2H), 3,09-2,76 (м, 1H), 2,58-2,48 (м, 0,5H), 1,87-1,43 (м, 7H), 1,33 (с, 6H), 1,31-1,24 (м, 2H), 1,11-1,02 (м, 2H). МС (ИЭР): m/z 636,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 18/2

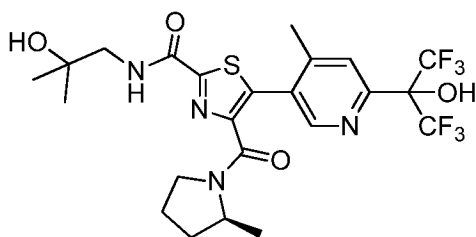
4-(4-Фторпиперидин-1-карбонил)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, описанной для примера 18, используя 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 6/1) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ м. д. 8,91 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,61-7,54 (м, 1H), 6,67 (уш. с, 1H), 3,9-3,89 (м, 1H), 3,66-3,58 (м, 2H), 3,51 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,50-3,44 (м, 1H), 1,97-1,75 (м, 4H), 1,35 (с, 6H), 4,97-4,82 (м, 1H). МС (ИЭР): m/z 641,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 18/3

(S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилпиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

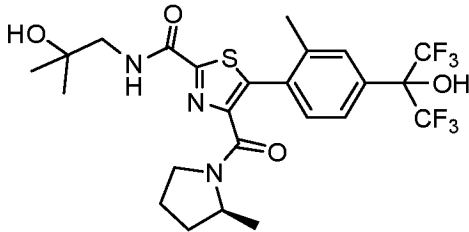


Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, описанной для примера 18, используя 2-(5-бром-4-метилпиридин-2-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 23/1) вместо 2-(5-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 8,70 (с, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,55-7,47 (м, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 3,83-3,72 (м, 1H), 3,49-3,45 (м, 2H), 3,30-3,12 (м, 2H), 2,61-2,59 (м, 3H), 2,14-2,10 (м,

2H), 1,93-1,88 (м, 1H), 1,85-1,77 (м, 1H), 1,68-1,62 (м, 1H), 1,41-1,39 (м, 2H), 1,31 (с, 6H), 0,90 (д, J=6,5 Гц, 1H). МС (ИЭР): m/z 569,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 19

(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

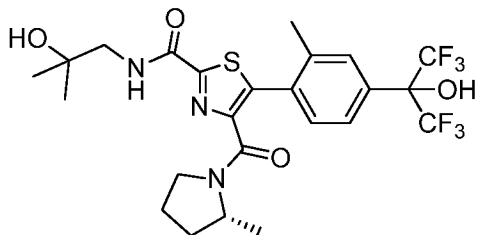


В высушенный в сушильном шкафу флакон добавляли (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (92 мг, 0,3 ммоль, промежуточное соединение 15/1), 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (100 мг, 0,3 ммоль, промежуточное соединение 3/2), пивалевую кислоту (12 мг, 0,12 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (164 мг, 1,19 ммоль) и бутиронитрил (который барботировали N<sub>2</sub> в течение 1 часа). Смесь барботировали N<sub>2</sub> в течение 30 минут, затем добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (15 мг, 0,03 ммоль) и в течение дополнительных 2 минут смесь барботировали N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16,5 ч, охлаждали до КТ и гасили добавлением воды (15 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (2×20 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ и фракции продукта концентрировали до сухого остатка. Остаток разделяли между насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и DCM (15 мл) и водную фазу дополнительно экстрагировали с использованием DCM (15 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 7,67-7,60 (м, 2H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 4,25-

4,18 (м, 1H), 4,14-3,87 (м, 1H), 3,57-3,03 (м, 4H), 2,40-2,36 (м, 3H), 2,16-1,86 (м, 2H), 1,79-1,72 (м, 1H), 1,67-1,62 (м, 1H), 1,47-1,39 (м, 1H), 1,31 (с, 6H), 1,12 (д, J=6,3 Гц, 2H), 0,97 (д, J=6,4 Гц, 1H). МС (ИЭР): m/z 568,0 [M+H]+.

Пример 19/1

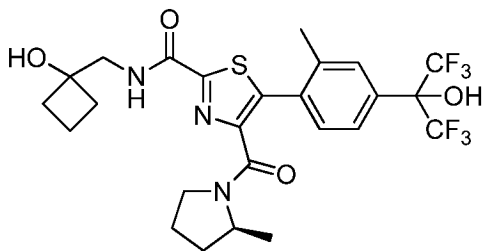
(R)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, описанной для примера 19, используя (R)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 15/2) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 7,67-7,59 (м, 2H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 4,24-3,88 (м, 1H), 3,55-3,06 (м, 4H), 2,41-2,37 (м, 3H), 2,02-1,88 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,68-1,60 (м, 1H), 1,48-1,38 (м, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,13 (д, J=6,3 Гц, 2H), 0,98 (д, J=6,5 Гц, 1H). МС (ИЭР): m/z 568,0 [M+H]+.

Пример 19/2

(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

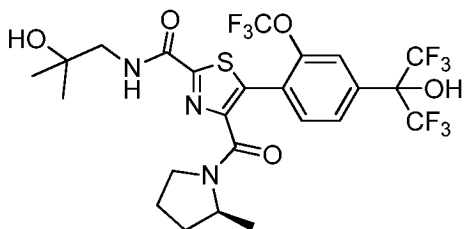


Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, описанной для примера 19, используя (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-

карбонил) тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 28) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 7,74-7,63 (м, 2H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 5,04-4,90 (м, 1H), 4,24-4,16 (м, 1H), 3,92-3,47 (м, 3H), 3,23-3,01 (м, 2H), 2,38-2,35 (м, 3H), 2,18-2,06 (м, 4H), 2,00-1,86 (м, 1H), 1,81-1,72 (м, 2H), 1,66-1,51 (м, 2H), 1,46-1,38 (м, 1H), 1,11 (д, J=6,3 Гц, 2H), 0,96 (д, J=6,4 Гц, 1H). МС (ИЭР): m/z 580,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 20

(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-(трифторметокси)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксамид



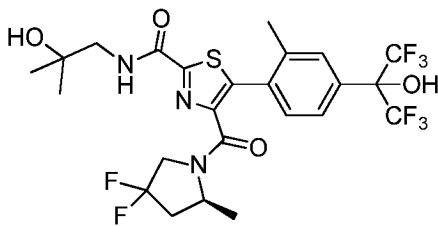
В высушенный в сушильном шкафу флакон добавляли (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксамид (82 мг, 0,26 ммоль, промежуточное соединение 15/1), 2-(4-бром-3-(трифторметокси)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (110 мг, 0,26 ммоль, промежуточное соединение 4/1), Pd(OAc)<sub>2</sub> (12 мг, 0,052 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфония (19 мг, 0,052 ммоль), пивалевую кислоту (3,5 мг, 0,034 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (72,5 мг, 0,52 ммоль). Флакон помещали в атмосферу N<sub>2</sub>, затем добавляли DMA (1,6 мл) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 14,5 ч. Смесь охлаждали до КТ, фильтровали через Celite®, промывали EtOAc и органические соединения концентрировали до сухого остатка. Остаток повторно подвергали воздействию условий реакции. К остатку добавляли тетрафторборат трициклогексилфосфония (19 мг, 0,052 ммоль), пивалевую кислоту (3,5 мг, 0,034 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (72,5 мг, 0,52 ммоль). Флакон помещали в атмосферу N<sub>2</sub>, затем добавляли DMA (1,6 мл) и полученную смесь перемешивали при 100°C

в течение 16 ч, затем охлаждали до КТ, гасили водой (15 мл), после чего экстрагировали с использованием EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с последующей FCC на силикагеле (0-5% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ м. д. 7,74 (с, 1H), 7,68-7,58 (м, 3H), 5,27-5,19 (м, 1H), 4,32-4,01 (м, 1H), 3,63-3,36 (м, 4H), 2,09-2,01 (м, 2H), 1,93-1,75 (м, 2H), 1,59-1,53 (м, 1H), 1,33-1,30 (м, 6H), 1,26 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,02 (д, J=6,4 Гц, 1H). МС (ИЭР): m/z 638,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 21

(S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид

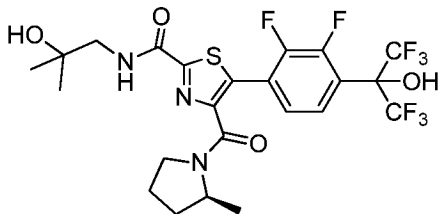


В высушенный в сушильном шкафу флакон добавляли (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (113 мг, 0,33 ммоль, промежуточное соединение 15/5), 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (100 мг, 0,3 ммоль, промежуточное соединение 3/2), Pd(OAc)<sub>2</sub> (13 мг, 0,059 ммоль), ди-(1-адамантил)-N-бутилфосфин (22,4 мг, 0,059 ммоль), пивалевую кислоту (12 мг, 0,12 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (164 мг, 1,19 ммоль). Флакон помещали в атмосферу N<sub>2</sub>, затем добавляли DMA (1,9 мл) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до КТ, фильтровали через Celite®, промывали EtOAc и органические соединения концентрировали до сухого остатка. Остаток повторно подвергали воздействию условий реакции. К остатку добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (13 мг, 0,059 ммоль), ди-(1-адамантил)-N-бутилфосфин (22,4 мг, 0,059 ммоль), пивалевую

кислоту (12 мг, 0,12 ммоль) и  $K_2CO_3$  (164 мг, 1,19 ммоль). Флакон помещали в атмосферу  $N_2$ , затем добавляли DMA (1,9 мл) и полученную смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 17,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, гасили водой, после чего экстрагировали с использованием EtOAc (15 мл). Водную фазу дополнительно экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл). Органические соединения затем объединяли, промывали солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с последующей FCC на силикагеле (EtOAc/DCM 0-70%) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 500 МГц)  $\delta$  7,68-7,64 (м, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,38 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,55-4,34 (м, 1H), 4,07-3,66 (м, 2H), 3,55-3,42 (м, 2H), 2,60-2,45 (м, 1H), 2,35-2,32 (м, 3H), 1,62-1,59 (м, 3H), 1,34-1,31 (м, 6H), 1,29 (д,  $J=6,5$  Гц, 2H), 1,17 (д,  $J=6,5$  Гц, 1H). МС (ИЭР):  $m/z$  604,0  $[M+H]^+$ .

Пример 21/1

(S)-5-(2,3-Дифтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



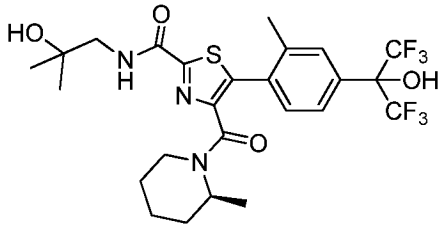
Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, описанной для примера 21, используя (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 15/1) вместо (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид и 2-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 3/3) вместо 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  м. д. 7,65-7,52 (м, 2H), 7,41-7,32 (м, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,37-4,09 (м, 1H), 3,71-3,34 (м, 4H), 2,14-1,77 (м, 4H), 1,31 (с, 6H), 1,29 (д,  $J=6,3$  Гц, 2H), 1,02



(д,  $J=6,5$  Гц, 1H). МС (ИЭР):  $m/z$  590,1  $[M+H]^+$ .

Пример 21/2

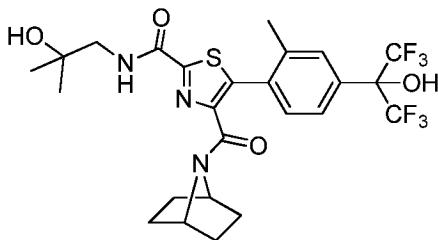
(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, описанной для примера 21, используя (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 15/3) вместо (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  7,72-7,65 (м, 2H), 7,62-7,57 (м, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 4,89-4,41 (м, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,76-3,15 (м, 3H), 2,82-2,69 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,24-2,16 (м, 1H), 1,63-1,61 (м, 3H), 1,49-1,36 (м, 3H), 1,31 (с, 6H), 1,01 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H). МС (ИЭР):  $m/z$  582,0  $[M+H]^+$ .

Пример 21/3

4-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид

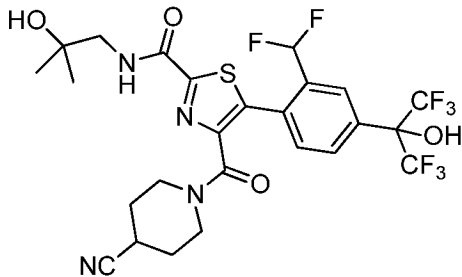


Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, описанной для примера 21, используя 4-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 15/4) вместо (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500

МГц)  $\delta$  7,74-7,69 (м, 1H), 7,68-7,65 (м, 1H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,43 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 4,68-4,61 (м, 2H), 3,81-3,75 (м, 1H), 3,47 (д,  $J=6,4$  Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,30 (с, 1H), 1,66-1,65 (м, 3H), 1,40-1,33 (м, 2H), 1,31 (с, 6H), 1,24-1,20 (м, 1H), 1,11-1,00 (м, 2H). МС (ИЭР):  $m/z$  580,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 22

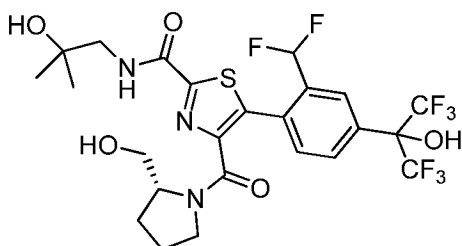
4-(4-Цианопиперидин-1-карбонил)-5-(2-(дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 14, конечный этап, используя 5-(2-(дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 21) вместо 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(этоксикарбонил)тиазол-4-карбоновой кислоты и пиперидин-4-карбонитрил вместо гидроксихлорида (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидина. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц):  $\delta$  м. д. 8,10 (с, 1H), 7,90 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 6,79 (т,  $J=54,9$  Гц, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,76-3,38 (м, 6H), 2,83 (т,  $J=5,6$  Гц, 1H), 1,82-1,60 (м, 4H), 1,33 (с, 6H). МС (ИЭР):  $m/z$  629,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 22/1

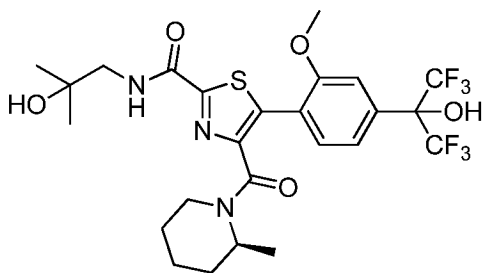
(R)-5-(2-(Дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для промежуточного соединения 14, конечный этап, используя 5-(2-(дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 21) вместо 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(этоксикарбонил)тиазол-4-карбоновой кислоты и (R)-пирролидин-2-илметанол вместо гидроксихлорида (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидина. 1H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, смесь ротамеров): δ м. д. 8,07 (с, 1H), 7,92-7,85 (м, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,51-7,42 (м, 1H), 6,72 (т, J=54,9 Гц, 1H), 5,94 (уш. с, 1H), 4,59-1,58 (м, 13H), 1,31 (с, 6H). МС (ИЭР): m/z 620,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 23

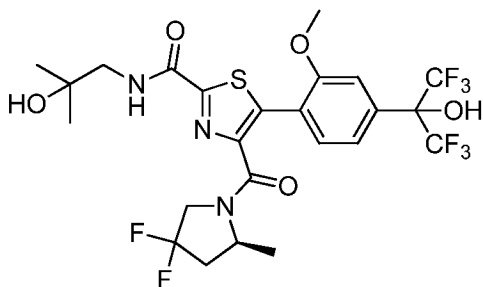
(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метоксифенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 15/2, используя 2-(4-бром-3-метоксифенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола и 2-(4-бром-3-метоксифенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72-7,67 (м, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,34 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,95 (с, 0,5H), 4,66 (с, 1H), 4,54-4,51 (м, 0,5H), 3,91 (с, 3H), 3,71-3,64 (м, 0,5H), 3,46 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,17 (д, J=13,7 Гц, 0,5H), 2,82-2,75 (м, 1H), 2,35 (с, 0,5H), 2,31 (с, 0,5H), 1,68-1,41 (м, 4H), 1,32-1,18 (м, 7H), 1,13 (д, J=7,0 Гц, 1,5H), 1,04-0,90 (м, 1,5H), 0,86-0,74 (м, 0,5H), 0,65-0,53 (м, 0,5H). МС (ИЭР): m/z 598,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 24

(S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метоксифенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид

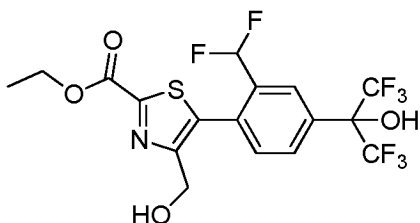


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 15/2, используя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 2-(4-бром-3-метоксифенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (т,  $J=6,3$  Гц, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 4,59-4,51 (м, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,90-3,88 (м, 3H), 3,77-3,57 (м, 2H), 3,54-3,39 (м, 2H), 2,64-2,47 (м, 1H), 2,14-1,96 (м, 2H), 1,38 (д,  $J=6,4$  Гц, 2H), 1,31 (д,  $J=2,6$  Гц, 6H), 1,07 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H). МС (ИЭР):  $m/z$  620,05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединения согласно примерам 25-45 можно получить в соответствии с нижеописанными процедурами.

## Пример 25: этап а

Этил 5-(2-(дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксилат

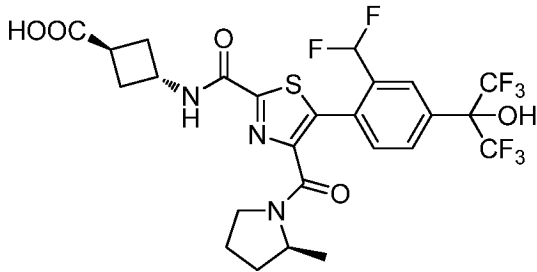


Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано для промежуточного соединения 14, этап b, используя 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 18) вместо 2-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

Пример 25

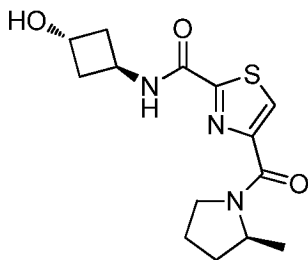
транс-3-(5-(2-(Дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)циклобутанкарбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 12, используя на этапе а этил 5-(2-(дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксилат (пример 25, этап а) вместо этил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксилата и на этапе d гидроксихлорид (S)-2-метилпирролидина вместо этил-(2,2,2-трифтор-этил)-амина.

Пример 26: этап а

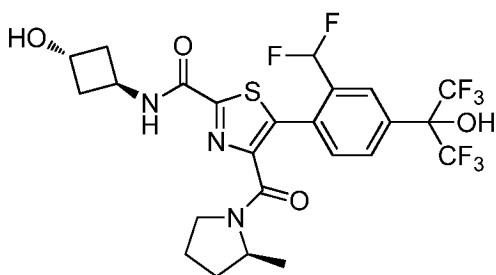
N-(транс-3-Гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано для промежуточного соединения 15, используя на этапе а (S)-2-метилпирролидин вместо гидроксихлорида (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидина и на конечном этапе транс-3-аминоциклобутанол вместо гидроксихлорида (3R,5S)-пиперидин-3,5-диола.

Пример 26

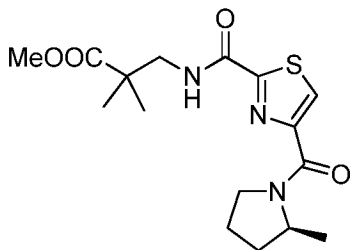
5-(2-(Дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(транс-3-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя N-(транс-3-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (пример 26, этап а) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид.

Пример 27: этап а

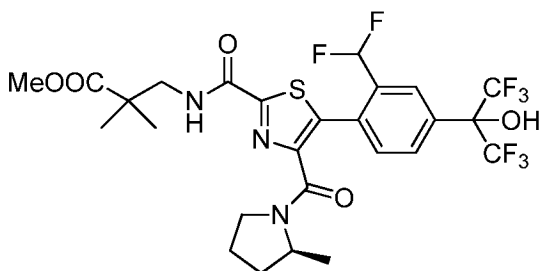
(S)-Метил 2,2-диметил-3-(4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)пропаноат



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано для промежуточного соединения 15, используя на этапе а (S)-2-метилпирролидин вместо гидроксихлорида (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидина и на конечном этапе метил 3-амино-2,2-диметилпропаноат вместо гидроксихлорида (3R,5S)-пиперидин-3,5-диола.

Пример 27: этап b

(S)-Метил 3-(5-(2-(дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)-2,2-диметилпропионат

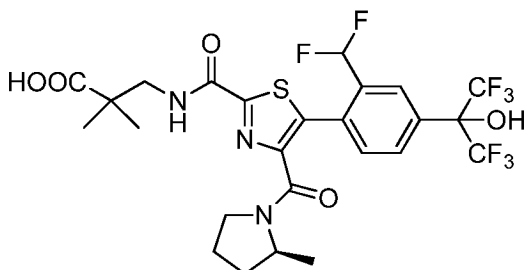


Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя (S)-метил 2,2-диметил-3-(4-(2-

метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксамидо) пропионат (пример 27, этап а) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксамидо) пропаноата.

Пример 27

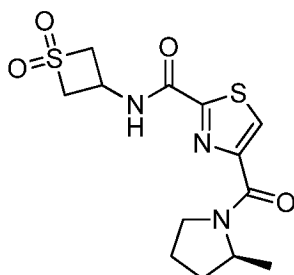
(S)-3-(5-(2-(дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)-2,2-диметилпропионовая кислота



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 12, используя на конечном этапе (S)-метил 3-(5-(2-(дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)-2,2-диметилпропионат (пример 27, этап б) вместо транс-метил 3-(5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(этил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)тиазол-2-карбоксамидо)циклобутан-карбоксилата.

Пример 28: этап а

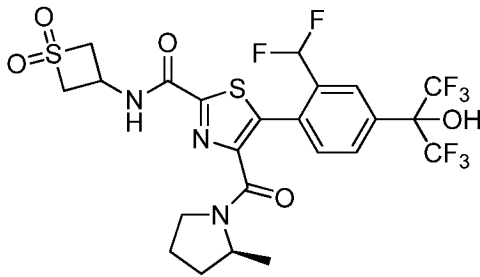
(S)-N-(1,1-диокситиетан-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано для промежуточного соединения 15, используя на этапе а (S)-2-метилпирролидин вместо гидроксихлорида (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидина и на конечном этапе 3-аминотиетан 1,1-диоксид вместо гидроксихлорида (3R,5S)-пиперидин-3,5-диола.

Пример 28

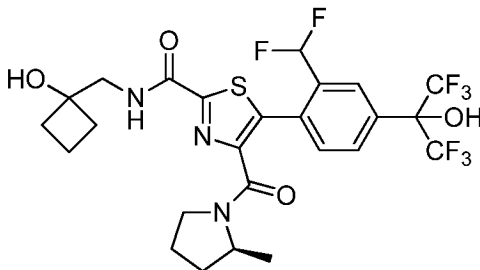
(S)-5-(2-(Дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(1,1-диокситиетан-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя (S)-N-(1,1-диокситиетан-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (пример 28, этап а) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид.

#### Пример 29

(S)-5-(2-(Дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

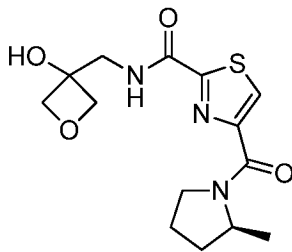


Указанное в заголовке соединение можно получить, используя процедуру, описанную для примера 19, используя (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 28) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 18) вместо 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

#### Пример 30: этап а

(S)-N-((3-Гидроксиоксетан-3-ил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

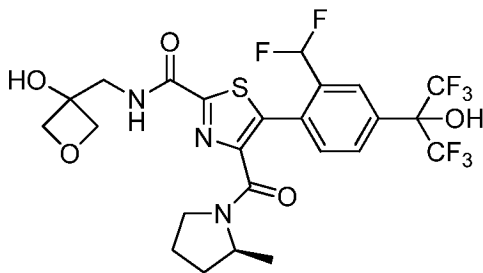




Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано для промежуточного соединения 15, используя на этапе а (S)-2-метилпирролидин вместо гидроксихлорида (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидина и на конечном этапе 3-(аминометил)оксетан-3-ол вместо гидроксихлорида (3R,5S)-пиперидин-3,5-диола.

#### Пример 30

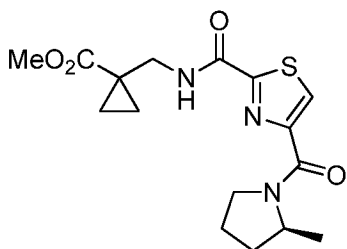
(S)-5-(2-(Дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя (S)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (пример 30, этап а) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид.

#### Пример 31: этап а

(S)-Метил 1-((4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)метил)циклопропанкарбоксилат

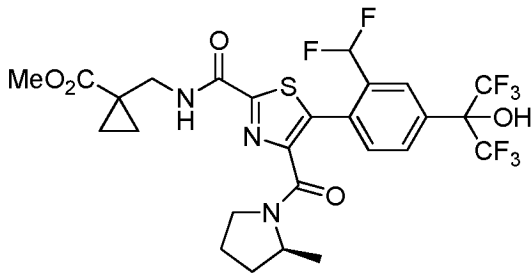


Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано для промежуточного соединения 15, используя на этапе а (S)-2-метилпирролидин вместо гидроксихлорида (S)-4,4-дифтор-2-

метилпирролидина и на конечном этапе метил 1-(аминометил) циклопропанкарбоксилат вместо гидроксихлорида (3R, 5S)-пиперидин-3, 5-диола.

Пример 31: этап b

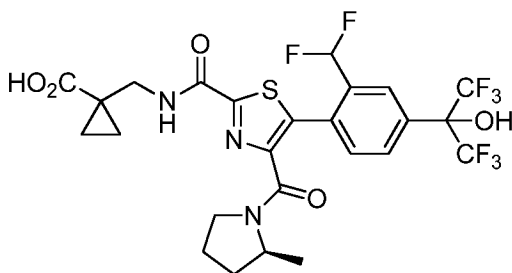
(S)-Метил 1-((5-(2-(дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)метил)циклопропанкарбоксилат



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя (S)-метил 1-((4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)метил)циклопропанкарбоксилат (пример 31, этап a) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Пример 31

(S)-1-((5-(2-(Дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)метил)циклопропанкарбоновая кислота

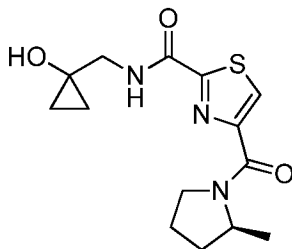


Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 12, используя на конечном этапе (S)-метил 1-((5-(2-(дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)метил)циклопропанкарбоксилат (пример 31, этап b) вместо транс-метил 3-(5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(этил(2,2,2-

трифторэтил) карбамоил) тиазол-2-карбоксамидо) циклобутан-карбоксилата.

Пример 32: этап а

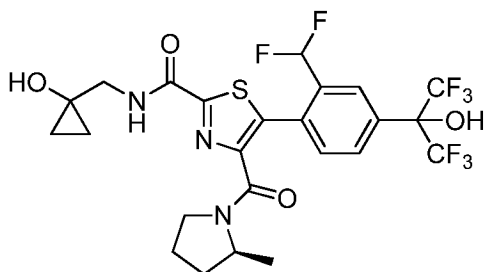
(S)-N-((1-Гидроксициклопропил) метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано для промежуточного соединения 15, используя на этапе а (S)-2-метилпирролидин вместо (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин гидроксидрида и на конечном этапе 1-(аминометил)циклопропанол вместо (3R,5S)-пиперидин-3,5-диол гидроксидрида.

Пример 32

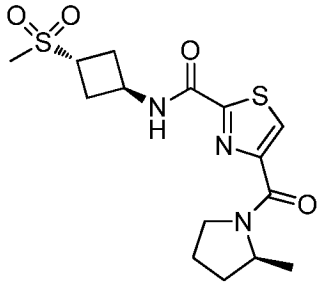
(S)-5-(2-(Дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил) фенил)-N-((1-гидроксициклопропил) метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя (S)-N-((1-гидроксициклопропил) метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксамид (пример 32, этап а) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксамид.

Пример 33: этап а

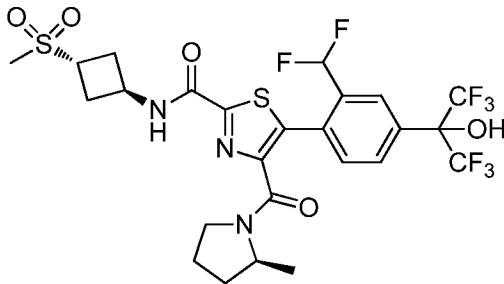
4-((S)-2-Метилпирролидин-1-карбонил)-N-(транс-3-(метилсульфонил) циклобутил) тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано для промежуточного соединения 15, используя на этапе а (S)-2-метилпирролидин вместо гидроксихлорида (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидина и на конечном этапе транс-3-(метилсульфонил)циклобутанамин вместо гидроксихлорида (3R,5S)-пиперидин-3,5-диола.

#### Пример 33

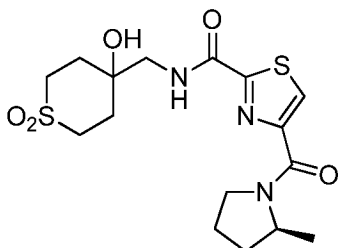
5-(2-(Дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(транс-3-(метилсульфонил)циклобутил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя 4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(транс-3-(метилсульфонил)циклобутил)тиазол-2-карбоксамид (пример 33, этап а) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид.

#### Пример 34: этап а

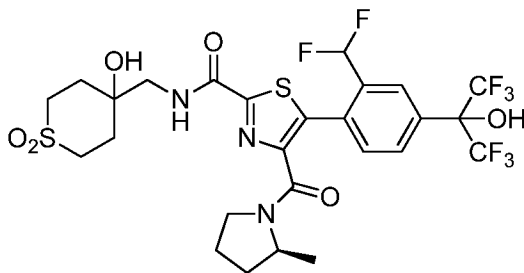
(S)-N-((4-Гидрокси-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано для промежуточного соединения 15, используя на этапе а (S)-2-метилпирролидин вместо гидроксихлорида (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидина и на конечном этапе 4-(аминометил)-4-гидрокситетрагидро-2H-тиопиран 1,1-диоксид вместо гидроксихлорида (3R, 5S)-пиперидин-3,5-диола.

Пример 34

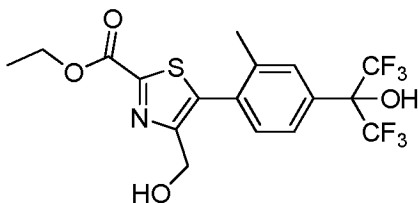
(S)-5-(2-(Дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-((4-гидрокси-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя (S)-N-((4-гидрокси-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (пример 34, этап а) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид.

Пример 35: этап а

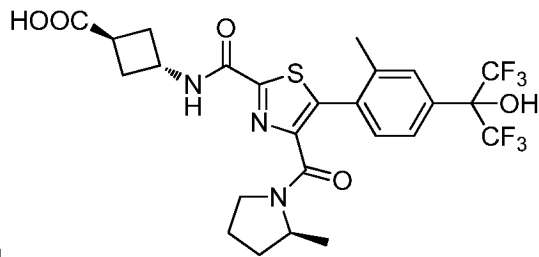
Этил 5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано для промежуточного соединения 14, этап б, используя 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 3/2) вместо 2-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

Пример 35

транс-3-(5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)циклобутанкарбоновая

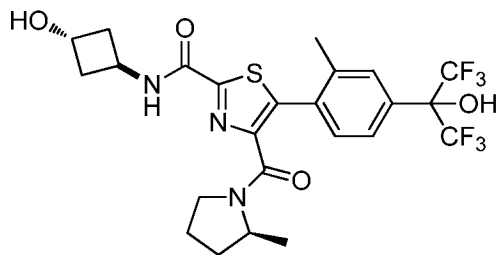


кислота

Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 12, используя на этапе а этил 5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксилат (пример 35, этап а) вместо этил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(гидроксиметил)тиазол-2-карбоксилата и на этапе d (S)-2-метилпирролидин вместо гидроксихлорида этил-(2,2,2-трифтор-этил)-амина.

Пример 36

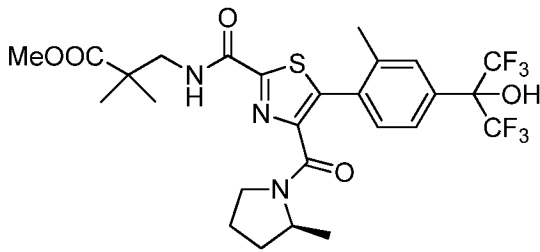
5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 26, используя 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 3/2) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

Пример 37: этап а

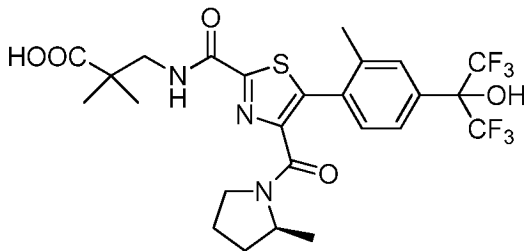
(S)-Метил 3-(5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)-2,2-диметилпропионат



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя (S)-метил 2,2-диметил-3-(4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)пропионат (пример 27, этап а) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 3/2) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

#### Пример 37

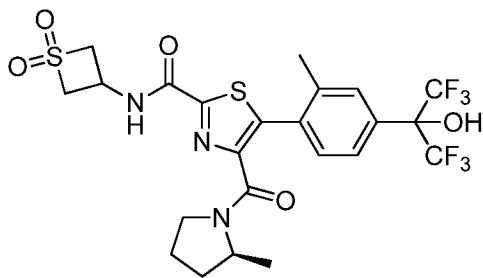
(S)-3-(5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)-2,2-диметилпропионовая кислота



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 12, используя на конечном этапе (S)-метил 3-(5-(2-(дифторметил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)-2,2-диметилпропионат (пример 37, этап а) вместо транс-метил 3-(5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(этил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)тиазол-2-карбоксамидо)циклобутан-карбоксилата.

#### Пример 38

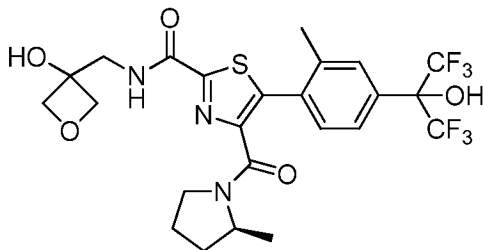
(S)-N-(1,1-Диоксидотиетан-3-ил)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя (S)-N-(1,1-диокситиетан-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (пример 28, этап а) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 3/2) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

#### Пример 39

(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

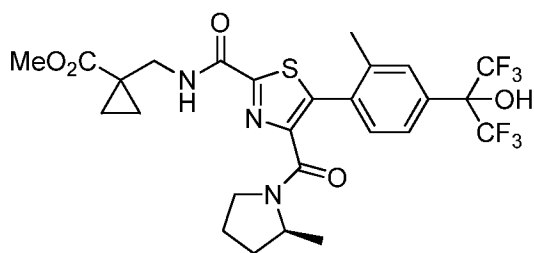


Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя (S)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (пример 30, этап а) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 3/2) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

#### Пример 40: этап а

(S)-Метил 1-((5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)метил)циклопропанкарбоксилат

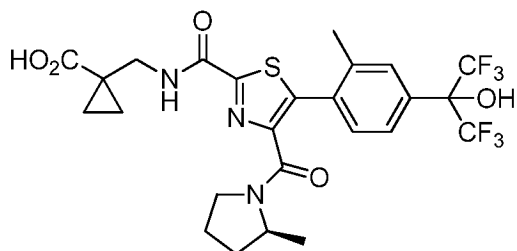




Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя (S)-метил 1-((4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)метил)циклопропанкарбоксилат (пример 31, этап а) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамиды и 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 3/2) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

#### Пример 40

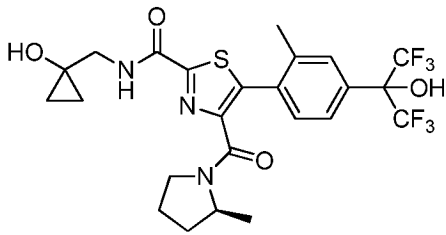
(S)-1-((5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)метил)циклопропанкарбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 12, используя на конечном этапе (S)-метил 1-((5-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)метил)циклопропанкарбоксилат (пример 40, этап а) вместо транс-метил 3-(5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-4-(этил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)тиазол-2-карбоксамидо)циклобутанкарбоксилата.

#### Пример 41

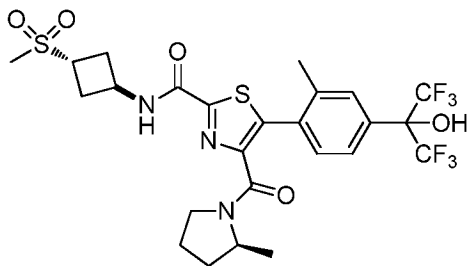
(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-((1-гидроксициклопропил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя (S)-N-(1-гидроксициклопропил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида (пример 32, этап а) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 3/2) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

#### Пример 42

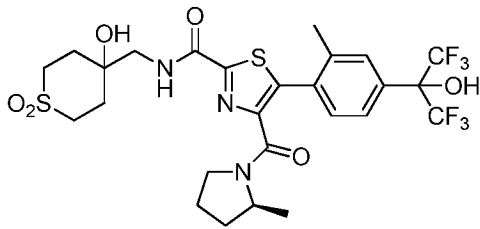
5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(транс-3-(метилсульфонил)циклобутил)тиазол-2-карбоксамида



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя 4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(транс-3-(метилсульфонил)циклобутил)тиазол-2-карбоксамида (пример 33, этап а) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 3/2) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

#### Пример 43

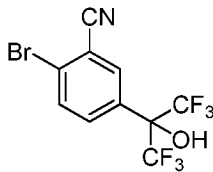
(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2-метилфенил)-N-(4-гидрокси-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя (S)-N-((4-гидрокси-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (пример 34, этап а) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 2-(4-бром-3-метилфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 3/2) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

Пример 44: этап а

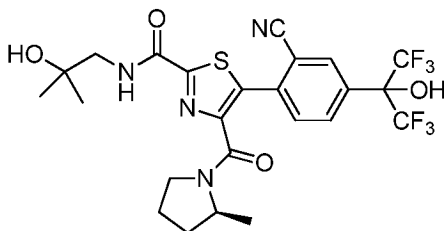
2-Бром-5-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензонитрил



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано для промежуточного соединения 18, используя на этапе b 2-бром-5-йодбензонитрил вместо 1-бром-2-(дифторметил)-4-йодбензола.

Пример 44

(S)-5-(2-циано-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид

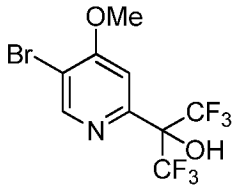


Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя 2-бром-5-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензонитрил (пример 44, этап а) вместо 2-

(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

Пример 45: этап а

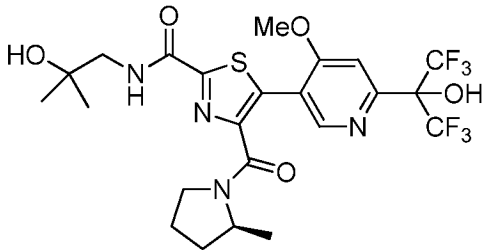
2-(5-Бром-4-метоксипиридин-2-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано для промежуточного соединения 26, используя на этапе b 5-бром-4-метоксипиридин-2-амин вместо 4-бром-2-хлор-3-фторанилина.

Пример 45

(S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)-4-метоксипиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение можно получить, как описано в примере 15, используя 2-(5-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (пример 45, этап а) вместо 2-(4-бром-3-(дифторметил)фенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола.

#### БИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ IN VITRO

##### Анализ ThermoFluor®

ThermoFluor® представляет собой флуоресцентный анализ, в котором оценивается аффинность связывания лиганда путем измерения влияния лиганда на термическую стабильность белка (Pantoliano, M. W., Petrella, E. C., Kwasnoski, J. D., Lobanov, V. S., Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B. A., Lane, P., and Salemme, F. R. (2001) High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug

discovery. *J Biomol Screen* 6, 429-40 и Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R., and Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor. *Biochemistry* 44, 5258-66). Данный подход может применяться в самых различных системах и имеет строгую теоретическую интерпретацию по количественной оценке равновесных констант связывания (KD).

В эксперименте ThermoFluor®, в котором отслеживается стабильность белка при монотонном повышении температуры, лиганд, обладающий равновесным связыванием, заставляет срединную точку перехода в развернутое состояние ( $T_m$ ) сместиться в область более высоких температур. Смещение температуры плавления, обозначенной как  $\Delta T_m$ , пропорционально концентрации и аффинности лиганда. Эффективности соединений можно сравнивать по ранговому порядку значений  $\Delta T_m$  при одной концентрации соединения или по значениям KD, полученным по кривым концентрация-ответ.

Конструкт RORyt, анализируемый при помощи ThermoFluor®

Для конструкта RORyt, использованного в анализе ThermoFluor®, нумерация нуклеотидных последовательностей была основана на эталонной последовательности человеческого RORyt, вариант транскрипта 2, номер доступа NCBI: NM\_001001523.1 (SEQ ID NO:1). Нуклеотиды 850-1635 (SEQ ID NO:2), кодирующие лиганд-связывающий домен (RORyt LBD) человеческого RORyt дикого типа, клонировали в вектор pHIS1, модифицированный экспрессионный вектор pET *E. coli* (Accelagen, г. Сан-Диего), содержащий внутрирамочный N-концевой His-тег и сайт протеазного расщепления TurboTEV (ENLYFQG, SEQ ID NO:3) выше клонированной последовательности вставки. Аминокислотная последовательность конструкта RORyt, использованного в анализе ThermoFluor®, показана как SEQ ID NO: 4.

Эксперименты ThermoFluor® проводили с использованием приборов, принадлежащих компании Janssen Research and Discovery, L.L.C. после приобретения ей компании 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc. В качестве флуоресцентного красителя

использовали 1,8-ANS (Invitrogen). Растворы белка и соединения наносили в черные 384-луночные полипропиленовые ПЦР-микродошки (Abgene) и сверху наносили слой силиконового масла (1 мкл, Fluka, тип DC 200) для предотвращения испарения.

Платформы для анализа, снабженные штрихкодом, автоматически подавались в термоблок ПЦР-типа с регулируемой температурой и нагревались со стандартной скоростью 1 °С/мин для всех экспериментов. Флуоресценцию измеряли непрерывным УФ-освещением (Hamamatsu LC6) через волоконную оптику и фильтровали через полосовой фильтр (380-400 нм; отсечка > 6 ед. О.П.) Эмиссию флуоресценции со всего 384-луночного планшета определяли путем измерения интенсивности света с использованием ПЗС-камеры (Sensys, Roper Scientific) с применением фильтров для обнаружения в полосе 500 ±25 нм, что позволяло одновременно и независимо считывать все 384 лунки. Получали изображения для каждой температуры и строили график зависимости суммарной интенсивности пикселей в данной области анализируемого планшета от температуры. Эталонные лунки содержали RORyt без соединений, и условия анализа были следующими:

0,065 мг/мл RORyt  
60 мкм 1,8-ANS  
100 мМ Hepes, pH 7,0  
10 мМ NaCl  
2,5 мМ GSH  
0,002% Tween-20

Соединения проекта располагали на базовом планшете (Greiner Bio-one) в установленном порядке дозирования, где соединения последовательно разводили в 100% DMSO с шагом 1: 2 от высокой концентрации 10 мМ в 12 последовательных столбцах (столбец 12 представляет собой эталонную лунку, содержащую DMSO без соединения). Соединения роботизированным способом наносили непосредственно в анализируемые платформы (1х=46 нл) с использованием капиллярного прибора для работы с жидкостями Hummingbird (Digilab). После внесения соединения в лунки добавляли белок и краситель в буфере до конечного объема анализа

3 мкл с последующим добавлением 1 мкл силиконового масла.

Аффинность связывания оценивали, как описано выше (Matulis, D., Kranz, J. K., Saleme, F. R., and Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor®. Biochemistry 44, 5258-66), с использованием указанных ниже термодинамических параметров разворачивания белка.

Эталонная  $T_m$  RORyt: 47,8 °C

$\Delta H(T_m)$  = 115 ккал/моль

$\Delta C_p(T_m)$  = 3 ккал/моль

Биологические данные, полученные на клетках

Анализ репортерного гена RORyt (полноразмерный человеческий)

Три сходных протокола анализа репортерного гена, приведенные ниже, использовали для исследования функционального влияния соединений, модулирующих RORyt, на активацию транскрипции, вызываемую полноразмерным человеческим RORyt. Все три обеспечивают сходные данные, и их можно использовать как взаимозаменяемые.

Условия А

Клетки, используемые в этом анализе, транзитивно совместно трансфицировали тремя различными плазмидами: одной, экспрессирующей гибридный белок GAL4-DNA-связывающий домен (DBD)-RORyt под управлением промотора CMV (NH<sub>2</sub>-Gal4-DBD:RORC-COOH в pCMV-BD, Stratagene № 211342), и двумя репортерными плазмидами - репортером люциферазы светлячка под управлением промотора GAL4 (pFR-Luc 2x GAL4) и репортером люциферазы Renilla под управлением промотора CMV (pRL-CMV, Promega № E2261). Для человеческого RORyt использовали полноразмерную кодирующую последовательность, т. е. нуклеотиды 142-1635 человеческого RORyt, транскрипционный вариант 2, номер доступа NCBI: NM\_001001523.1 (SEQ ID NO:1). Клетки HEK293T наносили в количестве 35 000 на лунку в 96-луночной планшете в среде MEM с 8,6% FBS. После 18-22 часов инкубации осуществляли трансфекцию посредством использования раствора PEI с 170,5 нг общей

ДНК/лунка (50 нг рCMV-BD-ROR плюс 20 нг репортера рFR-Luc и 0,5 нг репортера рRL-CMV плюс 100 нг ДНК-носителя (Clontech № 630440) для каждой лунки). Через 4-6 часов после трансфекции клетки обрабатывали данными соединениями в течение ночи в среде с конечной концентрацией FBS 1,1% и DMSO 0,1%. После ночной (от 16 до 20 часов) инкубации среды удаляли и клетки лизировали с помощью 20 мкл 1х пассивного лизирующего буфера (Promega) в течение 10-15 минут. Люминесценцию измеряли с помощью спектрофотометра для считывания планшетов BMG LUMIstar OPTIMA после добавления 75 мкл/лунку буфера люциферазы светлячка с последующим добавлением 75 мкл/лунку буфера люциферазы Renilla. Для расчета эффекта соединений на активность ROR $\gamma$ t значения для люциферазы светлячка нормализовали только по значениям DMSO и значениям эталонного соединения в насыщающей концентрации, затем дополнительно нормализовали по сигналам Renilla. Значения IC50 получали посредством графического нанесения конечных данных, нормализованных для Renilla, по отношению к концентрации соединения, а процент ингибирования рассчитывали по отношению к контролю DMSO.

#### Условия В

Клетки, используемые в этом анализе, транзиторно совместно трансфицировали тремя различными плазмидами: одной, экспрессирующей гибридный белок GAL4-DNA-связывающий домен (DBD)-ROR $\gamma$ t под управлением промотора CMV (NH<sub>2</sub>-Gal4-DBD:RORC-COOH в рCMV-BD, Stratagene №211342), и двумя репортерными плазмидами - репортером люциферазы светлячка под управлением промотора GAL4 (рFR-Luc 2х GAL4) и репортером люциферазы Renilla под управлением промотора CMV (рRL-CMV, Promega № E2261). Для человеческого ROR $\gamma$ t использовали полноразмерную кодирующую последовательность, т. е. нуклеотиды 142-1635 человеческого ROR $\gamma$ t, транскрипционный вариант 2, номер доступа NCBI: NM\_001001523.1 (SEQ ID NO:1). Клетки HEK293T наносили в количестве 35 000 на лунку в 96-луночном планшете в среде DMEM с 10% FBS. После 18-22 часов инкубации осуществляли трансфекцию посредством использования раствора PEI с 170,5 нг общей



ДНК/лунка (50 нг pCMV-BD-ROR плюс 20 нг репортера pFR-Luc и 0,5 нг репортера pRL-CMV плюс 100 нг ДНК-носителя (Clontech № 630440) для каждой лунки). Через 4-6 часов после трансфекции клетки обрабатывали данными соединениями в течение ночи в среде с конечной концентрацией FBS 1,3% и DMSO 0,1%. После ночной (от 16 до 20 часов) инкубации среды удаляли и клетки лизировали с помощью 50 мкл лизирующего буфера Glo Lysis Buffer (Promega) в течение 10-15 минут с последующей 10-минутной инкубацией с 50 мкл реагента Dual Glo (Promega) при комнатной температуре. Люминесценцию люциферазы светлячка измеряли с использованием спектрофотометра для считывания планшетов BMG Pherastar. В каждую лунку добавляли 50 мкл реагента Stop and Glo и инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре. Люминесценцию люциферазы Renilla измеряли с использованием спектрофотометра для считывания планшетов BMG Pherastar. Для расчета эффекта соединений на активность ROR $\gamma$ t значения для люциферазы светлячка нормализовали только по значениям DMSO и значениям эталонного соединения в насыщающей концентрации, затем дополнительно нормализовали по сигналам Renilla. Значения IC<sub>50</sub> получали посредством графического нанесения конечных данных, нормализованных для Renilla, по отношению к концентрации соединения, а процент ингибирования рассчитывали по отношению к контролю DMSO.

#### Условия С

Клетки, используемые в этом анализе, транзитивно совместно трансфицировали тремя различными плазмидами: одной, экспрессирующей гибридный белок GAL4-DNA-связывающий домен (DBD)-ROR $\gamma$ t под управлением промотора CMV (NH<sub>2</sub>-Gal4-DBD:RORC-COOH в pCMV-BD, Stratagene №211342), и двумя репортерными плазмидами - репортером люциферазы светлячка под управлением промотора GAL4 (pFR-Luc 2x GAL4) и репортером люциферазы Renilla под управлением промотора CMV (pRL-CMV, Promega № E2261). Для человеческого ROR $\gamma$ t использовали полноразмерную кодирующую последовательность, т. е. нуклеотиды 142-1635 человеческого ROR $\gamma$ t, транскрипционный вариант 2, номер доступа NCBI:

NM\_001001523.1 (SEQ ID NO:1). Клетки HEK293T наносили в количестве 8750 клеток на лунку в 384-луночной планшете в среде DMEM с 10% FBS. После 18-22 часов инкубации осуществляли трансфекцию посредством использования раствора PEI с 42,6 нг общей ДНК/лунка (12,5 нг pCMV-BD-ROR плюс 5 нг репортера pFR-Luc и 0,125 нг репортера pRL-CMV плюс 25 нг ДНК-носителя (Clontech № 630440) для каждой лунки). Через 4-6 часов после трансфекции клетки обрабатывали данными соединениями в течение ночи в среде с конечной концентрацией FBS 1,3% и DMSO 0,1%. После ночной (от 16 до 20 часов) инкубации среды удаляли и клетки лизировали с помощью 20 мкл лизирующего буфера Glo Lysis Buffer (Promega) в течение 10-15 минут с последующей 10-минутной инкубацией с 20 мкл реагента Dual Glo (Promega) при комнатной температуре. Люминесценцию люциферазы светлячка измеряли с использованием спектрофотометра для считывания планшетов BMG Pherastar. В каждую лунку добавляли 20 мкл реагента Stop and Glo и инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре. Люминесценцию люциферазы Renilla измеряли с использованием спектрофотометра для считывания планшетов BMG Pherastar. Для расчета эффекта соединений на активность ROR $\gamma$ t значения для люциферазы светлячка нормализовали только по значениям DMSO и значениям эталонного соединения в насыщающей концентрации, затем дополнительно нормализовали по сигналам Renilla. Значения IC<sub>50</sub> получали посредством графического нанесения конечных данных, нормализованных для Renilla, по отношению к концентрации соединения, а процент ингибирования рассчитывали по отношению к контролю DMSO.

#### Анализ на человеческих клетках Th17

В анализе на человеческих клетках Th17 тестируется влияние соединений-модуляторов ROR $\gamma$ t на продукцию IL-17 Т-клетками CD4 в условиях, которые благоприятны для дифференцировки клеток Th17. Общую популяцию Т-клеток CD4<sup>+</sup> Т выделяли из мононуклеаров периферической крови (PBMC) здоровых доноров, используя набор для выделения Т клеток CD4<sup>+</sup> Т cell isolation kit II, в соответствии с инструкциями производителя (Miltenyi Biotec).

Клетки повторно суспендировали в среде RPMI-1640 с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, пенициллина, стрептомицина, глутамата и  $\beta$ -меркаптоэтанола и наносили в 96-луночные планшеты в количестве  $1,5 \times 10^5$  на 100 мкл/лунку. 50 мкл соединения титрованных концентраций в DMSO добавляли в каждую лунку, получая конечную концентрацию DMSO 0,2%. Клетки инкубировали в течение 1 часа, затем добавляли в каждую лунку по 50 мкл среды для дифференцировки клеток Th17. Конечные концентрации антител и цитокинов (R&D Systems) в среде для дифференцировки составляли:  $3 \times 10^6$ /мл гранул с антителами к CD3/CD28 (полученных с использованием набора для активации/размножения человеческих Т-клеток, Miltenyi Biotec), 10 мкг/мл антител к IL4, 10 мкг/мл антител к IFN $\gamma$ , 10 нг/мл IL1 $\beta$ , 10 нг/мл IL23, 50 нг/мл IL6, 3 нг/мл TGF $\beta$  и 20 Ед/мл IL2. Клетки культивировали при 37°C и 5% CO2 в течение 3 суток. Собирали супернатанты, и накопившийся в культуре IL-17 измеряли с использованием планшета для анализа цитокинов MULTI-SPOT® в соответствии с инструкциями производителя (Meso Scale Discovery). Планшеты анализировали на сканере Sector Imager 6000, и концентрацию IL-17 экстраполировали на основании стандартной кривой. Значения IC50 определяли с использованием программного обеспечения GraphPad.

Таблица 1

Пример №	Анализ ThermoFluor®, Kd (мкМ)	Анализ А репортерного гена ROR $\gamma$ t (FL), IC50 (мкМ)	Анализ А репортерного гена ROR $\gamma$ t (FL), % ингибирования при 6 мкМ	Анализ В или С репортерного гена ROR $\gamma$ t (FL), IC50 (мкМ)	Анализ В или С репортерного гена ROR $\gamma$ t (FL), % ингибирования при 6 мкМ	Анализ на человеческих Th17, IC50 (мкМ)
1	0,0056	0,0070	105**	НО	НО	НО

2	0,0057	0,014	104**	HO	HO	HO
2/1	0,00016	0,014	103**	HO	HO	HO
2/2	0,00022	0,010	101***	HO	HO	HO
2/3a	0,0049	0,050	104**	HO	HO	HO
2/3b	0,0071	0,037	96**	HO	HO	HO
2/3c	0,0055	0,038	99**	HO	HO	HO
2/4	0,0037	0,024	103**	HO	HO	HO
2/5	0,00067	0,0049	107**	HO	HO	HO
2/6	0,0031	0,016	104**	HO	HO	HO
2/7	0,00056	0,0080	104**	HO	HO	HO
2/8	0,00030	0,012	103**	0,0026	108**	0,017
2/9	0,027	0,067	103**	HO	HO	HO
2/10	0,013	0,025	105**	HO	HO	HO
2/11	0,0061	0,020	100**	HO	HO	HO
2/12	0,018	0,026	100**	HO	HO	HO
2/13	0,00043	0,010	103***	HO	HO	HO
2/14	0,044	0,083	106	HO	HO	HO
2/15	0,00018	0,0050	106***	HO	HO	HO
2/16	HO	0,43	86**	HO	HO	HO
3	0,0046	0,012	104**	HO	HO	HO
3/1	0,011	0,016	103***	HO	HO	HO
3/2	0,0097	0,020	103**	HO	HO	HO
3/3a	0,017	0,018	100****	HO	HO	HO
3/3b	0,0036	0,0090	104****	HO	HO	HO
3/4	0,010	0,014	100**	HO	HO	HO
3/5	0,050	0,029	100**	HO	HO	HO
3/6	0,022	0,032	103**	HO	HO	HO
3/7	0,034	0,052	102**	HO	HO	HO
3/8	0,038	0,026	100**	HO	HO	HO
3/9	0,019	0,029	102**	HO	HO	HO
3/10	0,024	0,13	97**	HO	HO	HO
3/11	0,068	2,9	26	HO	HO	HO
4	0,41	0,35	87**	HO	HO	HO
5	0,0029	0,022	105**	HO	HO	HO

6	0,0038	0,032	102	HO	HO	HO
6/1	0,0021	0,010	101**	HO	HO	0,042
6/2	0,011	0,041	102**	HO	HO	HO
7	0,0027	0,017	106**	HO	HO	HO
8	0,00015	0,011	102***	HO	HO	HO
9	0,000070	0,010	102**	HO	HO	HO
9/1	0,00011	0,014	103**	HO	HO	0,013
9/2	0,00011	0,033	106**	HO	HO	HO
9/3	0,0080	0,019	104**	HO	HO	HO
9/4	0,0031	0,012	106**	HO	HO	HO
9/5	0,033	0,078	101**	HO	HO	HO
10	0,0021	0,013	103	HO	HO	HO
10/1	0,026	0,12	107	HO	HO	HO
10/2	0,0032	0,018	103**	HO	HO	HO
10/3	0,0025	0,032	105	HO	HO	HO
10/4	0,0014	0,020	103**	HO	HO	HO
10/5	0,00083	0,014	106**	HO	HO	HO
10/6	0,0028	0,029	102**	HO	HO	HO
11a	0,59	0,55	78**	HO	HO	HO
11b	0,40	0,33	89**	HO	HO	HO
12	HO	0,049	104	HO	HO	HO
13	0,42	1,1	88	HO	HO	HO
14	0,047	0,28	100	HO	HO	HO
14/1	0,00050	0,015	104**	HO	HO	HO
14/2	0,014	0,032	99**	HO	HO	HO
15	0,0011	0,027	105	0,010	107*	0,047
15/1	0,55	HO	HO	0,35	96	HO
15/2	0,000060	HO	HO	0,0022	91*	HO
15/3	0,0014	HO	HO	0,011	99*	HO
15/4	0,0094	HO	HO	0,054	105	HO
15/5	0,0011	HO	HO	0,015	113	HO
15/6	0,00091	HO	HO	0,024	107*	HO
15/7	0,0017	HO	HO	0,0097	102	HO
15/8	0,00029	HO	HO	0,013	101*	HO

15/9	0,00046	НО	НО	0,0082	96*	НО
15/10	0,00026	НО	НО	0,0079	97*	НО
15/11	0,021	НО	НО	0,051	121*	НО
16	0,0088	0,046	101**	НО	НО	НО
17	0,0000090	0,048	105	НО	НО	НО
18	0,0023	НО	НО	0,012	99	НО
18/1	0,000080	НО	НО	0,014	105	НО
18/2	0,0044	НО	НО	0,076	104	НО
18/3	0,23	НО	НО	0,73	68*	НО
19	0,0021	НО	НО	0,014	107	0,055
19/1	0,49	НО	НО	0,56	79*	НО
20	0,00017	НО	НО	0,016	102**	НО
21	0,00035	НО	НО	0,0052	109*	НО
21/1	0,0087	НО	НО	0,053	107	НО
21/2	0,00021	НО	НО	0,0039	101*	НО
21/3	0,0021	НО	НО	0,015	96*	НО
22	0,11	0,42	99	НО	НО	НО
22/1	0,14	0,91	102	НО	НО	НО
23	0,00029	НО	НО	0,0022	99*	НО
24	0,00084	НО	НО	0,0033	103*	НО

Все данные, представленные в таблице 1, представляют собой значение одной точки данных или среднее по более чем одной точке данных. НО: значение не было определено. \* % ингибирования показан для концентрации соединения 3 мкм, \*\* % ингибирования показан для концентрации соединения 2 мкм, \*\*\* % ингибирования показан для концентрации соединения 0,67 мкм, \*\*\*\* % ингибирования показан для концентрации соединения 0,22 мкм.

Приведенное выше описание содержит сведения о принципах настоящего изобретения и иллюстрирующие его примеры, однако следует понимать, что практическое применение настоящего изобретения включает все обычные вариации, адаптации и/или модификации в соответствии с объемом следующей формулы изобретения и ее эквивалентов.

На все процитированные в настоящей заявке документы приведены ссылки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Janssen Pharmaceutica NV

<120> ТРИФТОРМЕТИЛОВЫЕ СПИРТЫ КАК МОДУЛЯТОРЫ ROR?t

<130> PRD3357

<140> Номер заявки

<141> Текущая дата подачи (ГГГГ-ММ-ДД)

<160> 4

<170> PatentIn, версия 3.5

<210> 1

<211> 3054

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 1

agagagctag gtgcagagct tcaggctgag gcgctgctga gagggcctcg ccccgctct	60
gccgccagct gcacccact cctggaccac ccctgctga gaaggacagg gagccaaggc	120
cggcagagcc aaggctcagt catgagaaca caaattgaag tgatcccttg caaaatctgt	180
ggggacaagt cgtctgggat cactacggg gttatcacct gtgaggggtg caagggttc	240
ttccgccgga gccagcgtg taacggggcc tactcctgca cccgtcagca gaactgcccc	300
atcgaccgca ccagccgaaa ccgatgccag cactgccgcc tgcagaaatg cctggcgctg	360
ggcatgtccc gagatgctgt caagtccggc cgcattgcca agaagcagag ggacagcctg	420
catgcagaag tgcagaaaca gctgcagcag cggcaacagc agcaacagga accagtggtc	480
aagaccctc cagcaggggc ccaaggagca gataccctca cctacacctt ggggctccca	540
gacgggcagc tgcccctggg ctctcgcct gacctgctg aggcttctgc ctgtccccct	600
ggcctcctga aagcctcagg ctctggggcc tcatattcca acaacttggc caaggcaggg	660
ctcaatgggg cctcatgcca ccttgaatac agccctgagc ggggcaaggc tgagggcaga	720
gagagcttct atagcacagg cagccagctg acccctgacc gatgtggact tcgttttgag	780
gaacacaggc atcctgggct tggggaactg ggacagggcc cagacagcta cggcagcccc	840
agtttccgca gcacaccgga ggcaccctat gcctccctga cagagataga gcacctggtg	900
cagagcgtct gcaagtccta cagggagaca tgccagctgc ggctggagga cctgctgcgg	960
cagcgtcca acatcttctc ccgggaggaa gtgactggct accagaggaa gtccatgtgg	1020
gagatgtggg aacggtgtgc ccaccacctc accgaggcca ttcagtacgt ggtggagttc	1080
gccaagaggc tctcaggctt tatggagctc tgccagaatg accagattgt gcttctcaaa	1140
gcaggagcaa tggaagtggg gctgggttagg atgtgccggg cctacaatgc tgacaaccgc	1200
acggctcttt ttgaaggcaa atacggtggc atggagctgt tccgagcctt gggctgcagc	1260
gagctcatca gctccatctt tgacttctcc cactccctaa gtgccttgca cttttccgag	1320

gatgagattg ccctctacac agcccttggt ctcacatg cccatcggcc agggctccaa	1380
gagaaaagga aagtagaaca gctgcagtac aatctggagc tggcctttca tcatcatctc	1440
tgcaagactc atcgccaaag catcctggca aagctgccac ccaaggggaa gcttcggagc	1500
ctgtgtagcc agcatgtgga aaggctgcag atcttcagc acctccacc catcgtggtc	1560
caagccgctt tccctccact ctacaaggag ctcttcagca ctgaaaccga gtcacctgtg	1620
gggctgtcca agtgacctgg aagagggact ccttgctct ccctatggcc tgctggccca	1680
cctccctgga ccccgttcca ccctcacct tttcctttcc catgaacct ggaggggtgt	1740
cccaccagc tctttggaag tgagcagatg ctgctggctg ctttctgtca gcaggccggc	1800
ctggcagtgg gacaatcgcc agaggggtgg gctggcagaa caccatctcc agcctcagct	1860
ttgacctgtc tcatttccca tattccttca caccagctt ctggaaggca tgggggtggct	1920
gggatttaag gacttctggg ggaccaagac atcctcaaga aaacaggggc atccagggct	1980
ccctggatga atagaatgca attcattcag aagctcagaa gctaagaata agcctttgaa	2040
atacctcatt gcatttccct ttgggcttcg gcttggggag atggatcaag ctgagagact	2100
ggcagtgaga gcccagaagg acctgtataa aatgaatctg gagctttaca ttttctgct	2160
ctgccttct cccagctcag caaggaagta tttgggcacc ctacccttta cctgggggtct	2220
aacaaaaaat ggatgggatg aggatgagag gctggagata attgttttat gggatttggg	2280
tgtgggacta gggtagaatg aaggccaaga gcatctcaga catagagtta aaactcaaac	2340
ctcttatgtg cactttaaag atagacttta ggggctggca caaatctgat cagagacaca	2400
tatccataca caggtgaaac acatacagac tcaacagcaa tcatgcagtt ccagagacac	2460
atgaacctga cacaatctct cttatccttg aggccacagc ttggaggagc ctgagggcct	2520
caggggaaag tcccaatcct gagggaccct cccaaacatt tccatggtgc tccagtccac	2580
tgatcttggg tctgggggtga tccaaatacc accccagctc cagctgtctt ctaccactag	2640
aagaccaag agaagcagaa gtcgctcgca ctggctcagtc ggaaggcaag atcagatcct	2700
ggaggacttt cctggcctgc ccgccagccc tgctcttgtt gtggagaagg aagcagatgt	2760
gatcacatca ccccgtcatt gggcaccgct gactccagca tggaggacac cagggagcag	2820
ggcctgggcc tgtttcccca gctgtgatct tgcccagaac ctctcttggc ttcataaaca	2880
gctgtgaacc ctcccctgag ggattaacag caatgatggg cagtcgtgga gttggggggg	2940
ttgggggtgg gattgtgtcc tctaagggga cgggttcac tgagtaaaca taaaccccaa	3000
cttgtgcat tctttataaa atgattttaa aggcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa	3054

<210> 2  
 <211> 786  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens



<400> 2  
 agcacaccgg aggcacccta tgcctccctg acagagatag agcacctggt gcagagcgtc 60  
 tgcaagtcc acagggagac atgccagctg cggctggagg acctgctgcg gcagcgctcc 120  
 aacatcttct cccgggagga agtgactggc taccagagga agtccatgtg ggagatgtgg 180  
 gaacggtgtg cccaccacct caccgaggcc attcagtacg tgggtggagt cgccaagagg 240  
 ctctcaggct ttatggagct ctgccagaat gaccagattg tgctttctcaa agcaggagca 300  
 atggaagtgg tgctgggttag gatgtgccgg gcctacaatg ctgacaaccg cacgggtcttt 360  
 tttgaaggca aataggtgg catggagctg ttccgagcct tgggctgcag cgagctcatc 420  
 agtccatct ttgacttctc ccactcccta agtgccttgc acttttccga ggatgagatt 480  
 gcctctaca cagcccttgt tctcatcaat gcccatcggc cagggctcca agagaaaagg 540  
 aaagtagaac agctgcagta caatctggag ctggcctttc atcatcatct ctgcaagact 600  
 catcgcaaaa gcacctggc aaagctgcca cccaagggga agcttcggag cctgtgtagc 660  
 cagcatgtgg aaaggctgca gatcttccag cacctccacc ccatcgtggt ccaagccgct 720  
 ttccctccac tctacaagga gctcttcagc actgaaaccg agtcacctgt ggggctgtcc 780  
 aagtga 786

<210> 3  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Сайт расщепления протеазой из TurboTEV

<400> 3  
 Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly  
 1 5

<210> 4  
 <211> 283  
 <212> PRT  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Конструкт, использованный в анализе Thermofluor

<400> 4  
 Met Ala His His His His His His Ala Gly Gly Ala Glu Asn Leu Tyr  
 1 5 10 15

Phe Gln Gly Ala Met Asp Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu  
 20 25 30

Thr Glu Ile Glu His Leu Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu

35

40

45

Thr Cys Gln Leu Arg Leu Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile  
 50 55 60

Phe Ser Arg Glu Glu Val Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu  
 65 70 75 80

Met Trp Glu Arg Cys Ala His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val  
 85 90 95

Val Glu Phe Ala Lys Arg Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn  
 100 105 110

Asp Gln Ile Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val  
 115 120 125

Arg Met Cys Arg Ala Tyr Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu  
 130 135 140

Gly Lys Tyr Gly Gly Met Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu  
 145 150 155 160

Leu Ile Ser Ser Ile Phe Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His  
 165 170 175

Phe Ser Glu Asp Glu Ile Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn  
 180 185 190

Ala His Arg Pro Gly Leu Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln  
 195 200 205

Tyr Asn Leu Glu Leu Ala Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg  
 210 215 220

Gln Ser Ile Leu Ala Lys Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu  
 225 230 235 240

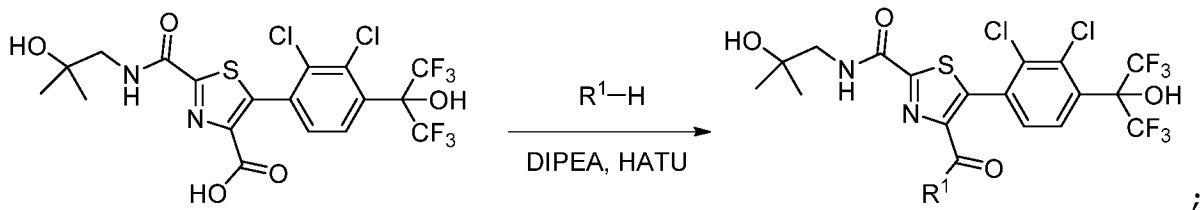
Cys Ser Gln His Val Glu Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro  
 245 250 255

Ile Val Val Gln Ala Ala Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser  
 260 265 270

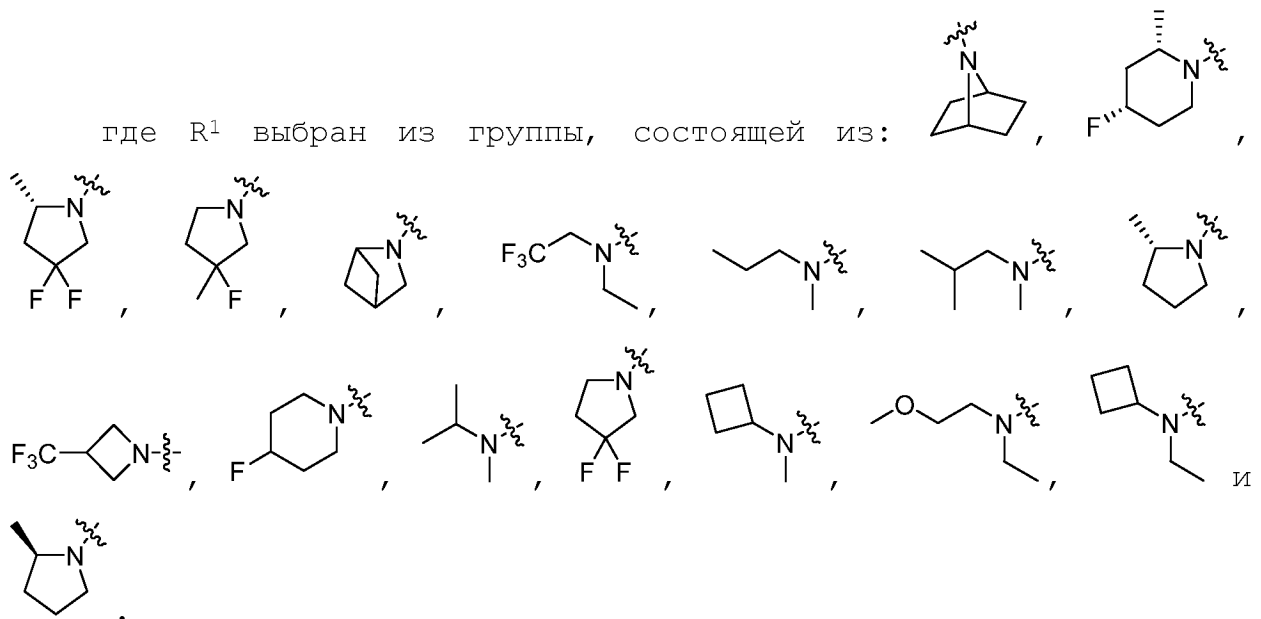
Thr Glu Thr Glu Ser Pro Val Gly Leu Ser Lys  
 275 280

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

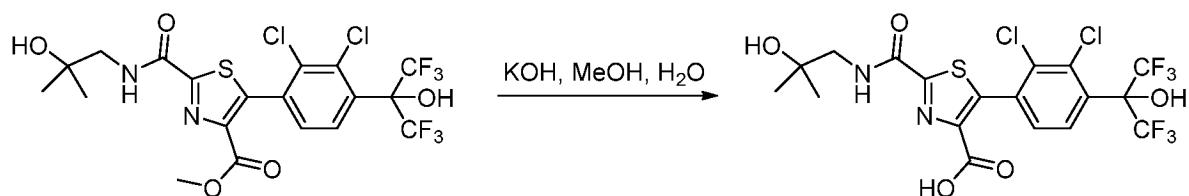
1. Способ получения 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-(2-гидрокси)-2-метилпропил)-4-(R<sup>1</sup>-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида, включающий стадию взаимодействия R<sup>1</sup>-H с 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоновой кислотой в присутствии N,N-диизопропилэтиламина и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфата, как показано на приведенной ниже схеме реакции:



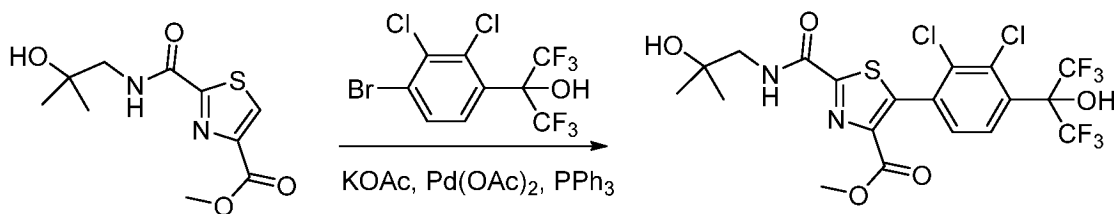
где R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из:



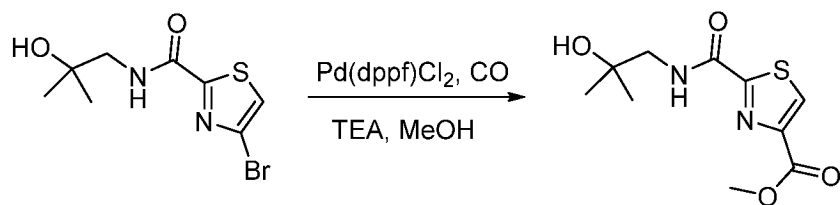
2. Способ по п.1, дополнительно включающий стадию получения 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-((2-гидрокси)-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоновой кислоты путем взаимодействия метил 5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-((2-гидрокси)-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоксилата с KOH, метанолом и водой, как показано на приведенной ниже схеме реакции:



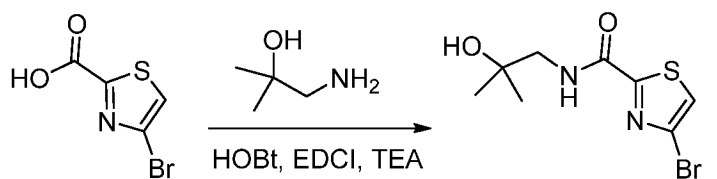
3. Способ по п.2, дополнительно включающий стадию получения метил-5-(2,3-дихлор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоксилата путем взаимодействия 2-(4-бром-2,3-дихлорфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола с метил 2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоксилатом, KOAc, Pd(OAc)<sub>2</sub> и PPh<sub>3</sub>, как показано на приведенной ниже схеме реакции:



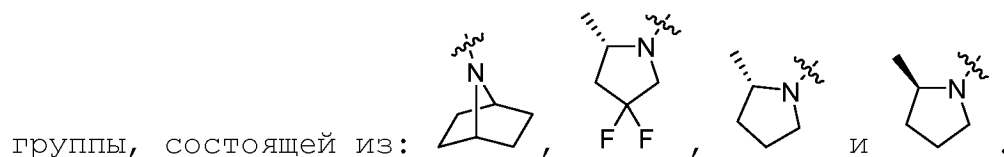
4. Способ по п.3, дополнительно включающий стадию получения метил 2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоксилата путем взаимодействия 4-бром-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамидом, TEA, MeOH и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, как показано на приведенной ниже схеме реакции:

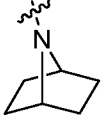


5. Способ по п.4, дополнительно включающий стадию получения 4-бром-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамидом взаимодействием 4-бромтиазол-2-карбоновой кислоты, HOBT, 1-амино-2-метилпропан-2-ола, EDCI и TEA, как показано на приведенной ниже схеме реакции:



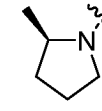
6. Способ по п.1, в котором  $R^1$  дополнительно выбирают из



7. Способ по п.5, в котором  $R^1$  представляет собой  .

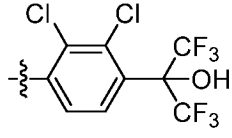
8. Способ по п.5, в котором  $R^1$  представляет собой  .

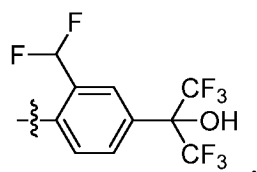
9. Способ по п.5, в котором  $R^1$  представляет собой  .

10. Способ по п.5, в котором  $R^1$  представляет собой  .

11. Способ получения (S)-5-( $R^2$ )-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксиамида, включающий стадию реакции (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксиамида,  $R^2$ -Br,  $K_2CO_3$ , пивалиновой кислоты,  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ , и cataCXium® A, как показано на приведенной ниже схеме реакции:

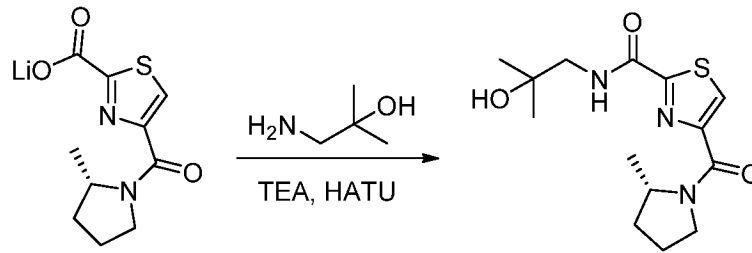


где  $R^2$  выбран из группы, состоящей из:  и

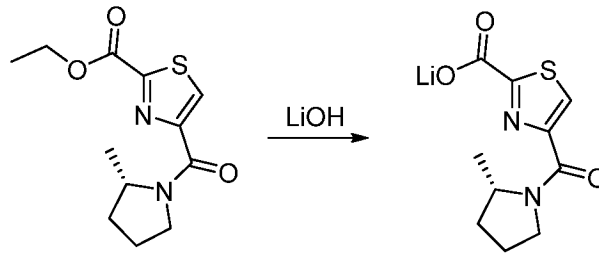


12. Способ по п.11, дополнительно включающий синтез (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксиамида путем взаимодействия (S)-4-(2-

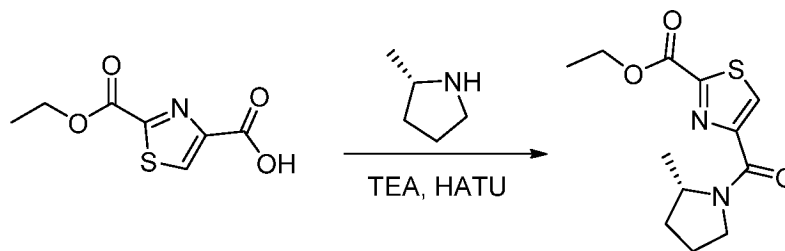
метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксилата лития и 1-амино-2-метилпропан-2-ола, TEA и HATU, как показано на приведенной ниже схеме реакции:



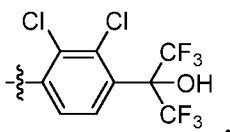
13. Способ по п.12, дополнительно включающий синтез (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксилата лития путем взаимодействия этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксилата с LiOH, как показано на приведенной ниже схеме реакции:



14. Способ по п.13, дополнительно включающий синтез этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил) тиазол-2-карбоксилата путем взаимодействия 2-(этоксикарбонил) тиазол-4-карбоновой кислоты, (S)-2-метилпирролидина, TEA и HATU, как показано на приведенной ниже схеме реакции:



15. Способ по п.14, в котором R<sup>2</sup> представляет собой:



По доверенности