

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 034273

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.23

(21) Номер заявки
201891120

(22) Дата подачи заявки
2015.12.07

(51) Int. Cl. C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) 1,3-ТИАЗОЛ-2-ИЛ ЗАМЕЩЕННЫЕ БЕНЗАМИДЫ

(31) 14196954.3

(32) 2014.12.09

(33) EP

(43) 2018.10.31

(62) 201791261; 2015.12.07

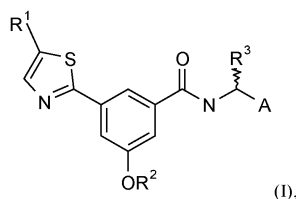
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ
(DE)

(72) Изобретатель:
Дейвенпорт Адам Джеймс (GB),
Бройер Нико, Фишер Оливер Мартин,
Ротгери Андреа, Роттманн Антье,
Неагоз Иоана, Нагель Йенс, Гоудино-
Коэло Анне-Мари, Клар Юрген (DE)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(56) WO-A2-2009110985
US-A1-2013296310
WO-A2-2013173441

(57) Изобретение относится к 1,3-тиазол-2-ил замещенным бензамидным соединениям общей формулы (I)



как описано и определено в настоящем патенте, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к применению указанных соединений для производства фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболевания, в частности нейрогенного нарушения.

B1

034273

034273

B1

Настоящее изобретение относится к 1,3-тиазол-2-ил замещенным бензамидным соединениям общей формулы (I), как описано и определено в настоящем патенте, к фармацевтическим композициям и комбинациям, содержащим указанные соединения, и к применению указанных соединений для производства фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболевания, в частности, нейрогенного нарушения, в виде единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.

Предпосылки создания изобретения

Настоящее изобретение относится к химическим соединениям, которые ингибируют P2X₃ рецептор. P2X₃ пуринорецептор 3 представляет собой белок, который у людей кодируется геном P2RX3 (Garcia-Guzman M., Stuhmer W., Soto F. (Sep 1997). "Molecular characterization and pharmacological properties of the human P2X₃ purinoceptor". *Brain Res. Mol. Brain Res* 47 (1-2): 59-66). Продукт этого гена относится к семейству пуринорецепторов для АТР. Этот рецептор функционирует в качестве управляемого лигандами ионного канала и преобразовывает АТР-индуцируемую активацию ноцирецептора.

P2X₃ пуринорецепторы представляют собой семейство управляемых лигандами ионных каналов, которые активируются АТР. До настоящего времени было клонировано семь представителей этого семейства, включая P2X₁-7 [Burnstock 2013, *front Cell Neurosci* 7:227]. Эти каналы могут существовать в виде гомомеров и гетеромеров [Saul 2013, *front Cell Neurosci* 7:250]. Как было установлено, пурины, такие как АТР, являются важными нейротрансмиттерами и путем активации посредством их соответствующих рецепторов они вовлечены в различные физиологические и патофизиологические роли [Burnstock 1993, *Drug Dev Res* 28:196-206; Burnstock 2011, *Prog Neurobiol* 95:229-274; Jiang 2012, *Cell Health Cytoskeleton* 4:83-101].

Среди представителей семейства P2X, в частности, P2X₃ рецептор был распознан в качестве важного медиатора ноцицепции [Burnstock 2013, *Eur J Pharmacol* 716:24-40; North 2003, *J. Physiol* 554:301-308; Chizh 2000, *Pharmacol Rev* 53:553-568]. Он главным образом экспрессируется в дорсальных корешковых ганглиях в поднаборе ноцицептивных чувствительных нейронов. Во время воспаления, экспрессия P2X₃ рецептора повышается, и описана активация P2X₃ рецептора для сенсibilизации периферических нервов [Fabretti 2013, *front Cell Neurosci* 7:236].

Важная роль P2X₃ рецептора в ноцицепции была описана на различных животных моделях, включая модели у мышей и крыс для острой, хронической и воспалительной боли. Мыши с нокаутным P2X₃ рецептором проявляют уменьшенную ответную реакцию на боль [Cockayne 2000, *Nature* 407:1011-1015; Souslova 2000, *Nature* 407:1015-1017]. Было показано, что антагонисты P2X₃ рецептора действуют антиноцицептивно на различных моделях боли и воспалительной боли [Ford 2012, *Purin Signal* 8 (Suppl 1):S3-S26]. Было показано, что P2X₃ рецептор интегрирует различные ноцицептивные стимулы. Гипералгезия, индуцируемая PGE₂, ET-1 и допамином, практически, как было показано, опосредуется путем высвобождения АТР и активации P2X₃ рецептора [Prado 2013, *Neuropharm* 67:252-258; Joseph 2013, *Neurosci* 232C: 83-89].

Кроме его важной роль в ноцицепции и заболеваниях, связанных с болью, вовлекающих как хроническую, так и острую боль, было показано, что P2X₃ рецептор вовлечен в урогенитальные, желудочно-кишечные и респираторные состояния и нарушения, включая гиперактивный мочевой пузырь и хронический кашель [Ford 2013, *front Cell Neurosci* 7:267; Burnstock 2014, *Purin Signal* 10(1):3-50]. АТР-высвобождение происходит в этих двух примерах из эпителиальных клеток, которые, в свою очередь, активируют P2X₃ рецептор и индуцируют сокращение мышц мочевого пузыря и легких, что соответственно приводит к преждевременному опорожнению или кашлю.

P2X₃ субъединицы не только образуют гомотримеры, но также и гетеротримеры с P2X₂ субъединицами. P2X₃ субъединицы и P2X₂ субъединицы также экспрессируются на нервных волокнах, иннервирующих язык, его вкусовые луковицы [Kinnamon 2013, *front Cell Neurosci* 7:264]. В физиологических условиях, рецепторы, содержащие P2X₃ и/или P2X₂ субъединицы, вовлечены в трансмиссию вкуса с языка (горького, сладкого, соленого, умами и кислого). В недавних исследованиях было показано что, несмотря на то, что блокирование P2X₃ гомомерного рецептора отдельно является важным для достижения антиноцицептивной эффективности, неселективная блокировка обоих P2X₃ гомомерного рецептора и P2X₂/3 гетеромерного рецептора приводит к изменениям вкусовых восприятий, что может ограничивать терапевтическое применение неселективных антагонистов P2X₃ и P2X₂/3 рецептора [Ford 2014, *purines* 2014, abstract book с.15]. Таким образом, чрезвычайно желательными являются соединения, которые различают P2X₃ и P2X₂/3 рецепторы.

Соединения, блокирующие оба, исключительно ионный канал, содержащий P2X₃ субъединицу (P2X₃ гомомер), а также ионный канал, состоящий из P2X₂ и P2X₃ субъединиц (P2X₂/3 гетеротример), называются неселективными антагонистами P2X₃ и P2X₂/3 рецепторов [Ford, *Pain Manag* 2012]. В клинических исследованиях в фазе II было показано, что AF-219, P2X₃ антагонист, приводит к нарушениям вкуса у субъектов, подвергаемых лечению, путем влияния на вкусовую чувствительность посредством языка [например, Abdulqawi и др., *Lancet* 2015; Strand и др., 2015 ACR/ARMP Annual Meeting, Abstract 2240]. Этот побочный эффект приписывают блокировке P2X₂/3 каналов, т.е. гетеротримера [A. Ford, London 2015 Pain Therapeutics Conference, congress report]. Обе P2X₂ и P2X₃ субъединицы экспрессируются на сенсорных нервных волокнах, иннервирующих язык. Нокаутные животные, дефицитные по

P2X2 и P2X3 субъединицам, проявляют уменьшенную вкусовую чувствительность и даже потерю вкуса [Finger и др., Science 2005], в то время как нокаутные по одной P2X3 субъединице проявляют умеренные изменения или отсутствие изменений в фенотипе по отношению к чувствительности. Кроме того, были описаны 2 различных популяции нейронов в коленчатом ганглии, экспрессирующие либо P2X2 и P2X3 субъединицу, либо P2X3 субъединицу отдельно. В условиях *in vivo* оценивания вкуса, предпочтительно для искусственного подсластителя с помощью ликометра, только при очень высоких свободных уровнях в плазме (> 100 мкМ) наблюдаются эффекты на вкусы, указывая на то, что скорее популяции, экспрессирующие P2X2 и P2X3 субъединицы, играют важную роль в вкусовой чувствительности, а не популяция, экспрессирующая P2X3 субъединицу [Vandenbeuch и др., J. Physiol. 2015]. Следовательно, поскольку модифицированная вкусовая перцепция имеет огромное влияние на качество жизни пациентов, то полагают, что селективные антагонисты P2X3-гомомерного рецептора являются более значимыми по сравнению с неселективными антагонистами рецептора и рассматриваются как перспективное решение проблем неудовлетворительного соблюдения больным режима и схемы лечения при хроническом лечении, на что указывает повышение процента исключения из исследования на второй стадии клинических испытаний [Strand и др., 2015 ACR/ARMP Annual Meeting, Abstract 2240 и A. Ford, London 2015 Pain Therapeutics Conference, congress report].

Соединения - бензамидные производные были раскрыты в уровне техники для лечения или профилактики различных заболеваний:

WO 2009/058298 и WO 2009/058299 (Merck) раскрывают новые антагонисты рецептора P2X3 типа, которые имеют структуру бензамидного ядра, замещенного фенильным или пиридилным фрагментом, но не тиазольным, что делает указанные соединения отличными от соединений настоящего изобретения.

WO 2008/000645 (Roche) касается соединений - антагонистов P2X3 и/или P2X2/3 рецепторов, пригодных для лечения заболеваний, связанных с P2X пуринергическими рецепторами. В соответствии с общей формулой пункта 1, бензамидные соединения замещены тетразолом. Кроме того, они могут иметь заместители, такие как фенил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил или тиофенил. Однако, тиазольный заместитель не раскрыт.

WO 2009/077365, WO 2009/077366, WO 2009/077367 и WO 2009/077371 (Roche) раскрывают ряд бензамидных производных, замещенных имидазолом, триазолом, пиразолом либо тетразолом, которые, как утверждается, являются пригодными для лечения заболеваний, связанных с P2X пуринергическими рецепторами и, более конкретно, антагонисты P2X3 рецептора и/или P2X2/3 рецептора. В соответствии с общей формулой пункта 1, бензамидные соединения могут иметь дополнительные заместители R^6 , R^7 и R^8 , представляющие собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкил, атомы галогена или циано. Однако, простые эфиры, замещенные функциональными группами, такими как $-C_2$ - C_6 -алкил-OR⁴, $-(CH_2)_q$ -(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-(CH_2)_q$ -(6-12-членный гетеробисциклоалкил), $-(CH_2)_q$ -(4-7-членный гетероциклоалкил), $-(CH_2)_q$ -(5-10-членный гетероарил) или $-C_2$ - C_6 -алкинил, не раскрываются.

US20100152203 (Roche) раскрывает замещенные бензамиды с радикалом R^1 , представляющим собой тиадиазолил, и радикалом R^2 , представляющим собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил или тиофенил, в качестве соединений, пригодных для лечения заболеваний, связанных с P2X пуринергическими рецепторами, и более конкретно, относится к антагонистам P2X3 рецептора и/или P2X2/3 рецептора, пригодным для лечения урогенитальных, болевых, воспалительных, желудочно-кишечных и респираторных заболеваний, состояний и нарушений. Более конкретно, бензамидные соединения дополнительно могут быть замещены C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкилом, атомами галогена или циано. Однако, простые эфиры, замещенные функциональными группами, такими как $-C_2$ - C_6 -алкил-OR⁴, $-(CH_2)_q$ -(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-(CH_2)_q$ -(6-12-членный гетеробисциклоалкил), $-(CH_2)_q$ -(4-7-членный гетероциклоалкил), $-(CH_2)_q$ -(5-10-членный гетероарил) или $-C_2$ - C_6 -алкинил, не раскрываются.

US20100324056 (Roche) раскрывает замещенные бензамиды с радикалом R^1 , представляющим собой фенил, тиенил, пиримидинил, пиридазинил или пиридинил, в качестве соединений, пригодных для лечения заболеваний, связанных с P2X пуринергическими рецепторами, и более конкретно относится к антагонистам P2X3 рецептора и/или P2X2/3 рецептора, пригодным для лечения урогенитальных, болевых, воспалительных, желудочно-кишечных и респираторных заболеваний, состояний и нарушений. Простые эфиры, замещенные функциональными группами, такими как $-C_2$ - C_6 -алкил-OR⁴, $-(CH_2)_q$ -(C_3 - C_7 -циклоалкил), $-(CH_2)_q$ -(6-12-членный гетеробисциклоалкил), $-(CH_2)_q$ -(4-7-членный гетероциклоалкил), $-(CH_2)_q$ -(5-10-членный гетероарил) или $-C_2$ - C_6 -алкинил, не раскрываются.

US20100324069 (Genentech) раскрывает оксазолон- и пирролидинон-замещенные бензамиды и их применение для профилактики и/или лечения заболеваний, которые связаны с P2X3 рецептором и/или P2X2/3 рецептором, в качестве их антагонистов. В соответствии с общей формулой пункта 1, бензамидные соединения дополнительно замещены пиридином или фенилом. Эфир-несущие группы на структуре бензамидного ядра не раскрываются.

WO 2006119504 (Renovis) относится к конденсированным гетероциклическим соединениям класса тетрагидронафтиридинов и тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинов, и к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения.

WO 2008123963 (Renovis) относится к конденсированным гетероциклическим соединениям класса

тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинов и фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения. Также обеспечиваются способы предотвращения и/или лечения состояний у млекопитающих, таких как (но не ограничиваясь ими) артрит, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, астма, инфаркт миокарда, болевые синдромы (острые и хронические или невропатические), нейродегенеративные нарушения, шизофрения, когнитивные нарушения, тревожные расстройства, депрессия, воспалительные заболевания кишечника и аутоиммунные нарушения, и стимулирования нейропротекции, с применением конденсированных гетероциклических соединений и их фармацевтических композиций.

WO 2008130481 (Renovis) раскрывает 2-цианофенильные конденсированные гетероциклические соединения класса тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинов и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения.

WO 2010033168 (Renovis) раскрывает ряд бензамидов, замещенных фенилом или пиридилом, которые, как утверждается, являются пригодными для лечения заболеваний, связанных с P2X пуринергическими рецепторами, и более конкретно, к антагонистам P2X₃ рецептора и/или P2X_{2/3} рецептора. Однако, бензамиды с дополнительными простыми эфирными группами не раскрываются.

WO 2009110985 (Renovis) относится к фенил- и пиридил-замещенным бензамидным соединениям и фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, но не тиазол-замещенным бензамидам, что делает указанные соединения отличными от соединений настоящего изобретения.

WO 2008/055840 (Roche) относится к тиазол- и оксазол-замещенным бензамидам, замещенным радикалом R², представляющим собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил или тиофенил, которые можно применять для лечения заболеваний, связанных с P2X пуринергическими рецепторами и, более конкретно, в качестве антагонистов P2X₃ и/или P2X_{2/3} рецепторов. Хотя, тиазол-замещенные бензамиды действительно содержат C₁-C₆-алкильные, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкильные, галоген-C₁-C₆-алкокси группы, атомы галогена или цианогруппы, но простые эфиры, замещенные функциональными группами, такими как -C₂-C₆-алкил-OR⁴, -(CH₂)_q-(C₃-C₇-циклоалкил), -(CH₂)_q-(6-12-членный гетеробифенил), -(CH₂)_q-(4-7-членный гетероциклоалкил), -(CH₂)_q-(5-10-членный гетероарил) или -C₂-C₆-алкинил, не раскрываются.

Таким образом, существующий уровень техники, раскрытый выше, не описывает конкретных тиазол-замещенных бензамидных соединений общей формулы (I) настоящего изобретения, определенных в настоящем патенте, или их изомеров, энантиомеров, диастереомеров, рацематов, гидратов, сольватов или солей, или смесей таковых, как описано и определено в настоящем патенте, и в дальнейшем именуемых "соединения настоящего изобретения", или их фармакологической активности.

Было обнаружено, и это составляет основу настоящего изобретения, что указанные соединения настоящего изобретения обладают неожиданными и выгодными свойствами.

В частности, неожиданно было обнаружено, что указанные соединения настоящего изобретения эффективно ингибируют P2X₃ рецептор и таким образом, могут применяться для лечения или профилактики следующих заболеваний:

урогенитальные, желудочно-кишечные, респираторные и связанные с болью заболевания, состояния и расстройства;

гинекологические заболевания, включая дисменорею (первичную и вторичную дисменорею), диспареунию, эндометриоз и аденомиоз; связанная с эндометриозом боль; связанные с эндометриозом симптомы, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия; связанная с эндометриозом пролиферация; тазовая гиперчувствительность;

болезненные состояния мочевыводящих путей, связанные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря; состояния недержания мочи, такие как сниженная емкость мочевого пузыря, повышенная частота мочеиспускания, императивное недержание, недержание мочи при напряжении, или гиперреактивность мочевого пузыря; доброкачественная гипертрофия предстательной железы; гиперплазия предстательной железы; простатит; детрузорная гиперрефлексия; гиперактивный мочевой пузырь и симптомы, связанные с гиперактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами являются, в частности, повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание; тазовая гиперчувствительность; уретрит; простатит; простатодиния; цистит, в частности, интерстициальный цистит; идиопатическая гиперчувствительность мочевого пузыря [Ford 2014, purines 2014, abstract book c.15];

болевые синдромы (включая острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль), предпочтительно воспалительная боль, боль в нижней части спины, хирургическая боль, висцеральная боль, зубная боль, периодонтит, предменструальная боль, связанная с эндометриозом боль, боль, связанная с фиброзными заболеваниями, центральная боль, боль, вызванная синдромом жжения полости рта, боль, вызванная ожогами, боль, вызванная мигренью, кластерная головная боль, боль, вызванная повреждением нерва, боль, вызванная невритом, невралгии, боль, вызванная отравлением, боль, вызванная ишемическим поражением, боль, вызванная интерстициальным циститом, онкологическая боль, боль, вызванная вирусными, паразитарными или бактериальными инфекциями, боль, вызванная травматическим повреждением нерва, боль, вызванная посттравматическими повреждениями (включая костные и спортивные травмы), боль, вызванная невралгией тройничного нерва, связанная с невропатией малых

волокон боль, связанная с диабетической невропатией боль, постгерпетическая невралгия, хроническая боль в нижней части спины, боль в шее, фантомная боль в ампутированных конечностях, синдром тазовой боли, хроническая тазовая боль, невромная боль, комплексный региональный болевой синдром, связанная с желудочно-кишечным вздутием боль, боль при хроническом артрите и связанные с ним невралгии, и связанная со злокачественным новообразованием боль, морфинорезистентная боль, связанная с химиотерапией боль, индуцированные ВИЧ и лечением ВИЧ невропатии; и боль, связанная с заболеваниями или нарушениями, выбранными из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных расстройств кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника) и артрита (такого как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит);

эпилепсия, парциальные и генерализованные припадки;

респираторные нарушения, включая хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) [Ford 2013, European Respiratory Society Annual Congress 2013], астму [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], бронхоспазм, фиброз легких, острый кашель, хронический кашель, включая хронический идиопатический и хронический рефрактерный кашель;

желудочно-кишечные нарушения, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), желчную колику и другие расстройства билиарного тракта, почечную колику, СРК с преобладанием диареи, гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное вздутие, болезнь Крона и т.п.;

нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, ишемия головного мозга и травматическое повреждение мозга;

инфаркт миокарда, нарушения липидного обмена;

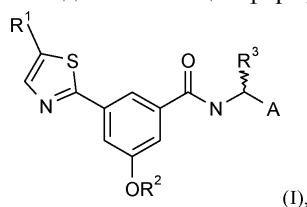
связанные с болью заболевания или нарушения, выбранные из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных расстройств кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника), подагры, артрита (такого как остеоартрит [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит), синдрома жжения полости рта, ожогов, мигрени или кластерной головной боли, повреждения нерва, травматического повреждения нерва, посттравматических повреждений (включая костные и спортивные травмы), неврита, невралгий, отравления, ишемического поражения, интерстициального цистита, злокачественного новообразования, невралгии тройничного нерва, невропатии малых волокон, диабетической невропатии, хронического артрита и связанных с ним невралгий, индуцированных ВИЧ и лечением ВИЧ невропатий, зуда; нарушение заживления ран и заболевание скелета, как, например, дегенерация суставов;

зуд.

Соединения настоящего изобретения демонстрируют высокий уровень ингибирования и, кроме того, селективность в отношении P2X3 рецептора по сравнению с P2X2/3 рецептором. Селективное ингибирование P2X3 рецептора по сравнению с P2X2/3 рецептором означает по меньшей мере 3-х кратную селективность по сравнению с P2X2/3 рецептором. Предпочтительные соединения настоящего изобретения демонстрируют по меньшей мере 10-ти кратную селективность по сравнению с P2X2/3 рецептором. В дополнении к этому, более предпочтительные соединения настоящего изобретения демонстрируют дополнительные выгодные свойства, которые являются полезными для их применения в качестве лекарственных средств, такие, как желательные фармакокинетические профили, которые обеспечивают подходящую метаболическую стабильность и пероральную биодоступность. В дополнении к этому, еще более предпочтительные соединения настоящего изобретения демонстрируют дополнительные выгодные свойства, которые являются полезными для их применения в качестве лекарственных средств, такие, как желательные фармакокинетические профили, которые обеспечивают подходящую метаболическую стабильность и пероральную биодоступность, и по меньшей мере, одно дополнительное выгодное свойство, выбранное из выгодного сердечно-сосудистого профиля и подходящего профиля ингибирования СYP.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I)



в которой R¹ представляет собой атом галогена, C₁-C₄-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, где C₁-C₄-алкил необязательно замещен 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными;

R² представляет собой -C₂-C₆-алкил-OR⁴, -(CH₂)_q-(C₃-C₇-циклоалкил), -(CH₂)_q-(6-12-членный гетеробисциклоалкил), -(CH₂)_q-(4-7-членный гетероциклоалкил), -(CH₂)_q-(5-10-членный гетероарил) или -C₂-C₆-алкинил; и

где указанный -(CH₂)_q-(C₃-C₇-циклоалкил), -(CH₂)_q-(6-12-членный гетеробисциклоалкил) и -(CH₂)_q-(4-7-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним

или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$, $COOR^5$ и оксо ($=O$); и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанных $-(CH_2)_q$ -(6-12-членном гетеробициклоалкиле) и $-(CH_2)_q$ -(4-7-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и

где указанный $-(CH_2)_q$ -(5-10-членный гетероарил) необязательно замещен одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^5$;

R^3 представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил, который необязательно замещен 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными;

R^4 и R^5 представляют собой водород или C_1 - C_4 -алкил;

R^a и R^b представляют собой водород или C_1 - C_4 -алкил;

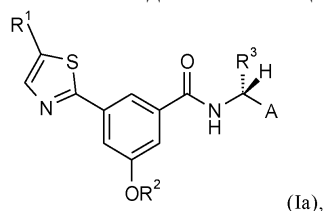
R^c представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, $-C(O)O$ - C_1 - C_4 -алкил или $-C(O)$ - C_1 - C_4 -алкил;

A представляет собой 5-10-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из атома галогена, C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -алкокси, где C_1 - C_3 -алкил и C_1 - C_3 -алкокси необязательно замещены 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными;

q представляет собой целое число 0, 1 или 2;

или их изомеры, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

Настоящее изобретение далее относится к соединениям общей формулы (Ia)



в которой A, R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, как определено в формуле (I), предпочтительно R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, более предпочтительно метил;

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

Настоящее изобретение далее относится к фармацевтическим композициям и комбинациям, содержащим указанные соединения, и к применению указанных соединений для производства лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний или нарушений и для лечения болей, которые связаны с такими заболеваниями.

Подробное описание изобретения

Термины, упомянутые в настоящем тексте, предпочтительно имеют следующие значения.

Термин "атом галогена", "галоген-" или "Hal-" следует понимать как означающий атом фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно атом фтора или хлора.

Термин "алкил" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, содержащую указанное число атомов углерода, как правило, от 2 до 6 в случае R^2 , и от 1 до 4 для всех других алкильных заместителей, предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода, как, например, и предпочтительно, группу метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, неопентил, 1,1-диметилпропил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 2-этилбутил, 1-этилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,3-диметилбутил или 1,2-диметилбутил, или ее изомер. В частности, указанная группа содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода (" C_1 - C_4 -алкил"), например, представляет собой группу метил, этил, н-пропил, н-бутил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, более конкретно 1, 2 или 3 атома углерода (" C_1 - C_3 -алкил"), например, представляет собой группу метил, этил, н-пропил- или изопропил, и еще более конкретно 1 или 2 атома углерода (" C_1 - C_2 -алкил"), например, представляет собой метильную или этильную группу.

Термин " C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами галогена", или по аналогии " C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами галогена" или " C_1 - C_2 -алкил, который необязательно замещен 1-5 атомами галогена", следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин " C_1 - C_4 -алкил", " C_1 - C_3 -алкил" или " C_1 - C_2 -алкил" определен выше, и в которой один или несколько атомов водорода заменен(ы) на атом(ы) галогена, которые являются одинаковыми или разными, т.е. один атом галогена является независимым от другого. В частности, галоген означает фтор или хлор.

Термин " C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами фтора", или по аналогии " C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами фтора" или " C_1 - C_2 -алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами фтора", следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин " C_1 - C_4 -алкил", " C_1 - C_3 -алкил" или " C_1 - C_2 -алкил" определен выше, и в которой один или несколько атомов водорода заменен(ы) на атом(ы) фтора.

Указанный " C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами фтора" или " C_1 - C_4 -алкильная группа, необязательно замещенная 1-5 атомами галогена" означает, например, $-CH_2CH_2CH_2CF_3$.

Подобным образом, вышеупомянутое применимо к " C_1 - C_3 -алкилу, необязательно замещенному 1-5 атомами галогена", или " C_1 - C_2 -алкилу, необязательно замещенному 1-5 атомами галогена", или " C_1 - C_3 -алкилу, необязательно замещенному 1-5 атомами фтора", или " C_1 - C_2 -алкилу, необязательно замещенному 1-5 атомами фтора". Поэтому указанный " C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами галогена" или " C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами фтора" означает, например, $-CH_2CH_2CF_3$.

Указанный " C_1 - C_2 -алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами галогена" или " C_1 - C_2 -алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами фтора" означает, например, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$ или $-CH_2CF_3$.

При условии, что R^2 в формуле (I) или (Ia) означает $-C_2$ - C_6 -алкил- OR^4 , " C_2 - C_6 -алкил" следует понимать как C_1 - C_5 -алкилен, который присоединен к фенольному кислороду через группу $-CH_2-$. Например, C_1 - C_5 -алкилен означает метилен, этилен, пропилен, бутилен, пентилен, изопропилен, изобутилен, вторбутилен, трет-бутилен, изопентилен, 2-метилбутилен, 1-метилбутилен, 1-этилпропилен, 1,2-диметилпропилен, неопентилен, 1,1-диметилпропилен.

При условии, что R^2 в формуле (I) или (Ia) означает $-C_2$ - C_6 -алкил- OR^4 , " C_2 - C_6 -алкил" также следует понимать как C_1 - C_4 -алкилен, который присоединен к фенольному кислороду через группу $-CH-CH_3$.

При условии, что R^2 в формуле (I) или (Ia) означает $-C_2$ - C_4 -алкил- OR^4 , " C_2 - C_4 -алкил" следует понимать как C_1 - C_3 -алкилен, который присоединен к фенольному кислороду через группу $-CH_2-$. При условии, что R^2 в формуле (I) или (Ia) означает $-C_2$ - C_4 -алкил- OR^4 , " C_2 - C_4 -алкил" также следует понимать как C_1 - C_2 -алкилен, который присоединен к фенольному кислороду через группу $-CH-CH_3$.

При условии, что R^2 в формуле (I) или (Ia) означает $-C_2$ - C_4 -алкил-ОН, " C_2 - C_4 -алкил" следует понимать как C_1 - C_3 -алкилен, который присоединен к фенольному кислороду через группу $-CH_2-$. При условии, что R^2 в формуле (I) или (Ia) означает $-C_2$ - C_4 -алкил-ОН, " C_2 - C_4 -алкил" также следует понимать как C_1 - C_2 -алкилен, который присоединен к фенольному кислороду через группу $-CH-CH_3$.

При условии, что R^2 в формуле (I) или (Ia) означает $-C_2$ - C_6 -алкил- OR^4 , " $-OR^4$ " находится либо на третичном, вторичном, либо на первичном атоме углерода $-C_2$ - C_6 -алкильной цепи.

При условии, что R^2 в формуле (I) или (Ia) означает $-C_2$ - C_4 -алкил- OR^4 , " $-OR^4$ " находится либо на третичном, вторичном, либо на первичном атоме углерода $-C_2$ - C_4 -алкильной цепи.

При условии, что R^2 в формуле (I) или (Ia) означает $-C_2$ - C_4 -алкил-ОН, " $-ОН$ " находится либо на третичном, вторичном, либо на первичном атоме углерода $-C_2$ - C_4 -алкильной цепи.

Например, указанный $-C_2$ - C_6 -алкил- OR^4 означает 3-гидроксипропан-2-ил, (2R,3R)-3-гидроксипропан-2-ил, (2S,3S)-3-гидроксипропан-2-ил, (2R,3S)-3-гидроксипропан-2-ил, (2S,3R)-3-гидроксипропан-2-ил, (2R,3R)-3-метоксибутан-2-ил, (2S,3S)-3-метоксибутан-2-ил, (2R,3S)-3-метоксибутан-2-ил, (2S,3R)-3-метоксибутан-2-ил, 3-метоксибутан-2-ил, 2-гидрокси-2-метилпропан-1-ил, 2-метокси-2-метилпропан-1-ил, 3-гидроксипропан-1-ил, 3-гидроксипропан-1-ил, 3-гидрокси-3-метилбутан-1-ил, 3-гидрокси-2-метилбутан-1-ил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-ил, 4-гидрокси-3-метилбутан-2-ил, 4-гидрокси-3-метилпент-1-ил, 4-гидрокси-4-метилпент-1-ил, 2-гидрокси-2-метилпропан-1-ил, 2-метокси-2-метилпропан-1-ил, 2-метоксиэтан-1-ил, 3-метоксипропан-1-ил, 4-метоксибутан-1-ил, 2-этоксиэтан-1-ил, 3-этоксипропан-1-ил, 4-этоксипропан-1-ил, 1-изопропоксиэтан-1-ил, 3-изопропоксипропан-1-ил, 4-изопропоксибутан-1-ил, 2-гидроксиэтан-1-ил, 3-гидроксипропан-1-ил, 4-гидроксипропан-1-ил, предпочтительно 3-гидроксипропан-2-ил, (2R,3R)-3-гидроксипропан-2-ил, (2S,3S)-3-гидроксипропан-2-ил, (2R,3S)-3-гидроксипропан-2-ил, (2S,3R)-3-гидроксипропан-2-ил, более предпочтительно (2R,3R)-3-гидроксипропан-2-ил, (2S,3S)-3-гидроксипропан-2-ил.

Например, указанный $-C_2$ - C_4 -алкил- OR^4 или $-C_2$ - C_4 -алкил-ОН предпочтительно означает 3-гидроксипропан-2-ил, (2R,3R)-3-гидроксипропан-2-ил, (2S,3S)-3-гидроксипропан-2-ил, (2R,3S)-3-гидроксипропан-2-ил, (2S,3R)-3-гидроксипропан-2-ил, более предпочтительно (2R,3R)-3-гидроксипропан-2-ил, (2S,3S)-3-гидроксипропан-2-ил.

Термин "алкокси" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную, углеводородную группу формулы $-O$ -алкил, где термин "алкил" определяют как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, содержащую указанное число атомов углерода, как правило, от 1 до 3, предпочтительно от 1 до 2, особенно предпочтительно 1 атом углерода. В частности, указанная группа содержит 1, 2 или 3 атома углерода (" C_1 - C_3 -алкокси"), например, означает метокси, этокси, н-пропокси или изопропокси группу, и еще более конкретно 1 или 2 атома углерода (" C_1 - C_2 -алкокси"), например, означает метокси или этокси группу.

Термин " C_1 - C_3 -алкокси, необязательно замещенный 1-5 атомами галогена" следует понимать как

означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин "C₁-C₃-алкокси" определен выше, и в которой один или несколько атомов водорода заменен(ы) на атом(ы) галогена, которые являются одинаковыми или разными, т.е. один атом галогена является независимым от другого. В частности, галоген означает фтор или хлор.

Указанная "C₁-C₃-алкокси" группа необязательно замещена 1-5 атомами фтора, например, означает -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₃ или -OCH₂CF₂CF₃. В частности, указанная "C₁-C₃-алкокси" группа, необязательно замещенная фтором, означает -OCF₃.

Термин "C₂-C₆-алкинил" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, одновалентную углеводородную группу, которая содержит одну или несколько тройных связей, предпочтительно одну тройную связь, и которая содержит 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в частности 3 или 4 атома углерода ("C₃-C₄-алкинил"). Указанная C₂-C₆-алкинильная группа означает, например, группу этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, пент-3-инил, пент-4-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил, гекс-3-инил, гекс-4-инил, гекс-5-инил, 1-метилпроп-2-инил, 2-метилбут-3-инил, 1-метилбут-3-инил, 1-метилбут-2-инил, 3-метилбут-1-инил, 1-этилпроп-2-инил, 3-метилпент-4-инил, 2-метилпент-4-инил, 1-метилпент-4-инил, 2-метилпент-3-инил, 1-метилпент-2-инил, 4-метилпент-1-инил, 3-метилпент-1-инил, 2-этилбут-3-инил, 1-этилбут-3-инил, 1-этилбут-2-инил, 1-пропилпроп-2-инил, 1-изопропилпроп-2-инил, 2,2-диметилбут-3-инил, 1,1-диметилбут-3-инил, 1,1-диметилбут-2-инил или 3,3-диметилбут-1-инил. В частности, указанная алкинильная группа представляет собой проп-1-инил или проп-2-инил.

Термин "циклоалкил" следует понимать как означающий насыщенное, одновалентное, моноциклическое углеводородное кольцо, содержащее указанное число атомов углерода, как правило, от 3 до 7 или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода, предпочтительно от 3 до 4 кольцевых атомов углерода.

"C₃-C₇-циклоалкил" следует понимать как означающий насыщенное, одновалентное, моноциклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода. Указанная C₃-C₇-циклоалкильная группа представляет собой, например, циклопропильное, циклобутильное, циклопентильное, циклогексильное или циклогептильное кольцо. Каждый водород циклоалкильного углерода может быть заменен заместителем, как указано дополнительно. В частности, указанное кольцо содержит 3, 4, 5 или 6 атомов углерода ("C₃-C₆-циклоалкил"), предпочтительно 3 или 4 атома углерода ("C₃-C₄-циклоалкил").

В случае радикала R² в формуле (I) или (Ia), указанный "C₃-C₇-циклоалкил" в "(CH₂)_q-(C₃-C₇-циклоалкиле)", если не указано иначе, необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, -NR^aR^b, COOR⁵ и оксо (=O). В случае радикала R² в формуле (I) или (Ia), указанный "C₃-C₄-циклоалкил" как таковой или "C₃-C₄-циклоалкил" в "CH₂-(C₃-C₄-циклоалкиле)", если не указано иначе, необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, -NR^aR^b, -COOR⁵ и оксо (=O).

Термин "гетероциклоалкил" следует понимать как означающий насыщенное, одновалентное, моноциклическое углеводородное кольцо с указанным числом кольцевых атомов, где один, два или три кольцевых атома данного углеводородного кольца заменены на один(ну), два(е) или три гетероатома или группы, содержащие гетероатом, независимо выбранные из O, S, S(=O), S(=O)₂ или N.

"4-7-членный гетероциклоалкил" следует понимать как означающий насыщенное, одновалентное, моноциклическое "гетероциклоалкильное" кольцо согласно определению выше, которое содержит 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов.

Подобным образом, "4-6-членный гетероциклоалкил" следует понимать как означающий насыщенное, одновалентное, моноциклическое "гетероциклоалкильное" кольцо согласно определению выше, которое содержит 4, 5 или 6 кольцевых атомов.

В случае радикала R² в формуле (I) или (Ia), указанный 4-7-членный гетероциклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, если не указано иначе, необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, -NR^aR^b, COOR⁵ и оксо (=O); и где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном 4-7-членном или 4-6-членном гетероциклоалкиле, замещен посредством R^c; причем указанная 4-7-членная или 4-6-членная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота. Соответственно, любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанной 4-7-членной или 4-6-членной гетероциклоалкильной группе, замещен только радикалом R^c, если нормальная валентность указанного атома в существующих условиях не превышает.

В частности, указанный 4-7-членный гетероциклоалкил может содержать 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и один(ну) или два(е) вышеупомянутых гетероатома или группы, содержащие гетероатом, при ус-

ловии, что общее число кольцевых атомов не превышает 7, более конкретно указанный гетероциклоалкил может содержать 3, 4 или 5 атомов углерода, и один(ну) или два(е) вышеупомянутых гетероатома или группы, содержащие гетероатом, при условии, что общее число кольцевых атомов не превышает 6 ("4-6-членный гетероциклоалкил").

В частности, не ограничиваясь перечисленным, указанный гетероциклоалкил может быть, например, 4-членным кольцом, таким как азетидинильное, оксетанильное кольцо, или 5-членным кольцом, таким как тетрагидрофуранильное, диоксолинильное, пирролидинильное, имидазолидинильное, пиразолидинильное кольцо, или 6-членным кольцом, таким как тетрагидропиранильное, пиперидинильное, морфолинильное, дитианильное, тиоморфолинильное, пиперазинильное кольцо, или 7-членным кольцом, таким как diaзепанильное кольцо.

В частности, в более предпочтительном варианте осуществления указанный гетероциклоалкил может представлять собой, не ограничиваясь перечисленным, (3R)-тетрагидрофуран-3-ил, (3S)-тетрагидрофуран-3-ил, 4-метилморфолин-2-ил, (2R)-4-метилморфолин-2-ил, (2S)-4-метилморфолин-2-ил, 4-метилморфолин-3-ил, (3R)-4-метилморфолин-3-ил или (3S)-4-метилморфолин-3-ил, причем наиболее предпочтительным является (2R)-4-метилморфолин-2-ил.

Термин "6-12-членный гетеробициклоалкил" следует понимать как означающий насыщенный, одновалентный, бициклический углеводородный радикал, в котором два кольца делят один или два общих кольцевых атома, и где указанный бициклический углеводородный радикал содержит 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода и один(ну), два(е) или три гетероатома или группы, содержащие гетероатом, независимо выбранные из O, S, S(=O), S(=O)₂ или N, при условии, что общее число кольцевых атомов не превышает 12. Указанный 6-12-членный гетеробициклоалкил, если не указано иначе, необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, -NR^aR^b, COOR⁵ и оксо (=O); и где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном 6-12-членном гетеробициклоалкиле, замещен посредством R^c; причем указанный 6-12-членный гетеробициклоалкил может быть присоединен к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота. Соответственно, любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном 6-12-членном гетеробициклоалкиле, замещен только радикалом R^c, если нормальная валентность указанного атома в существующих условиях не превышает. Указанный 6-12-членный гетеробициклоалкил означает, например, азабицикло[3.3.0]октил, азабицикло[4.3.0]нонил, диазабицикло[4.3.0]нонил, оксазабицикло[4.3.0]нонил, тиазабицикло[4.3.0]нонил или азабицикло[4.4.0]децил.

Гетероспироциклоалкил и мостиковый гетероциклоалкил согласно приведенному ниже определению также включены в объем данного определения.

Термин "гетероспироциклоалкил" следует понимать как означающий насыщенный, одновалентный, бициклический углеводородный радикал, в котором два кольца делят один общий кольцевой атом, и где указанный бициклический углеводородный радикал содержит 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, и один(ну), два(е) или три гетероатома или группы, содержащие гетероатом, независимо выбранные из O, S, S(=O), S(=O)₂ или N, при условии, что общее число кольцевых атомов не превышает 12. Указанный гетероспироциклоалкил может быть присоединен к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота. Указанный гетероспироциклоалкил означает, например, азаспиро[2.3]гексил, азаспиро[3.3]гептил, оксаазаспиро[3.3]гептил, тиаазаспиро[3.3]гептил, оксаспиро[3.3]гептил, оксаазаспиро[5.3]нонил, оксаазаспиро[4.3]октил, оксаазаспиро[5.5]ундецил, диазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[4.3]октил, или азаспиро[5.5]децил.

Термин "мостиковый гетероциклоалкил" следует понимать как означающий насыщенный, одновалентный, бициклический углеводородный радикал, в котором два кольца делят два общих кольцевых атома, которые не расположены непосредственно рядом друг с другом, и где указанный бициклический углеводородный радикал содержит 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, и один(ну), два(е) или три гетероатома или группы, содержащие гетероатом, независимо выбранные из O, S, S(=O), S(=O)₂ или N, при условии, что общее число кольцевых атомов не превышает 12. Указанный мостиковый гетероциклоалкил может быть присоединен к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота. Указанный мостиковый гетероциклоалкил означает, например, азабицикло[2.2.1]гептил, оксазабицикло[2.2.1]гептил, тиазабицикло[2.2.1]гептил, диазабицикло[2.2.1]гептил, азабицикло[2.2.2]октил, диазабицикло[2.2.2]октил, оксазабицикло[2.2.2]октил, тиазабицикло[2.2.2]октил, азабицикло[3.2.1]октил, диазабицикло[3.2.1]октил, оксазабицикло[3.2.1]октил, тиазабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[3.3.1]нонил, диазабицикло[3.3.1]нонил, оксазабицикло[3.3.1]нонил, тиазабицикло[3.3.1]нонил, азабицикло[4.2.1]нонил, диазабицикло[4.2.1]нонил, оксазабицикло[4.2.1]нонил, тиазабицикло[4.2.1]нонил, азабицикло[3.3.2]децил, диазабицикло[3.3.2]децил, оксазабицикло[3.3.2]децил, тиазабицикло[3.3.2]децил или азабицикло[4.2.2]децил.

Термин "гетероарил" понимают как означающий одновалентную, моноциклическую или бициклическую углеводородную кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно ароматическое кольцо с указанным числом атомов в кольцевой системе, где один, два или три кольцевых атома одновалентной,

моноциклической или бициклической углеводородной кольцевой системы заменены на один(ну), два(е) или три гетероатома или группы, содержащие гетероатом, независимо выбранные из O, S, S(=O), S(=O)₂ или N.

"5-10-Членный гетероарил" понимают как означающий гетероарил, который содержит 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевых атомов ("5-10-членный гетероарил") и где один, два или три кольцевых атома одновалентной, моноциклической или бициклической углеводородной кольцевой системы заменены на один(ну), два(е) или три гетероатома или группы, содержащие гетероатом, независимо выбранные из O, S, S(=O), S(=O)₂ или N. В частности, гетероарил выбирают из тиенила, фурианила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, тиадиазолила, тиа-4Н-пиразолила и т.д. и их бензопроизводных, таких как, например, бензофурил, бензотие-нил, бензоксазол, бензизоксазол, бензимидазол, бензотриазол, индазол, индол, изоиндол и т.д.; или пиридина, пиридазина, пиримидина, пиазина, триазина и т.д., и их бензопроизводных, таких как, например, хиолин, хиназолин, изохиолин и т.д.; индолизина, и его бензопроизводных; или циннолина, фталазина, хиназолина, хиноксалина и т.д.

В случае радикала R² в формуле (I) или (Ia), указанный 5-10-членный гетероарил, если не указано иначе, необязательно замещен одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, -NR^aR^b и -COOR⁵.

В случае R² в формуле (I) или (Ia), указанный 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный, как описано выше, может быть замещен, в частности, C₁-C₂-алкилом на любом кольцевом атоме N, если он присутствует.

В случае радикала A в формуле (I) или (Ia), указанный 5-10-членный гетероарил, если не указано иначе, необязательно замещен одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из атома галогена, C₁-C₃-алкила и C₁-C₃-алкокси, где C₁-C₃-алкил и C₁-C₃-алкокси необязательно замещены 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными.

В случае радикала A в формуле (I) или (Ia), "5- или 6-членный гетероарил" понимают как означающий гетероарил, который содержит 5 или 6 кольцевых атомов и где один, два или три кольцевых атома данной углеводородной кольцевой системы заменен(ы) на один(ну), два(е) или три гетероатома или группы, содержащие гетероатом, независимо выбранные из O, S, S(=O), S(=O)₂ или N. Указанный "5- или 6-членный гетероарил", если не указано иначе, необязательно замещен одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из атома галогена, C₁-C₃-алкила и C₁-C₃-алкокси, где C₁-C₃-алкил и C₁-C₃-алкокси необязательно замещены 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными.

5-Членную гетероарильную группу предпочтительно выбирают из тиенила, фурианила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, тиадиазолила, тиа-4Н-пиразолила.

6-Членную гетероарильную группу предпочтительно выбирают из пиридина, пиридазина, пиримидина, пиазина, триазина.

В частности, указанный 5- или 6-членный гетероарил предпочтительно необязательно замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из атома фтора или хлора, C₁-C₂-алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C₁-C₂-алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора.

В частности, указанный 5- или 6-членный гетероарил представляет собой 6-членный гетероарил с одним или двумя атомом(ами) азота и необязательно замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из атома фтора или хлора, C₁-C₂-алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C₁-C₂-алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора.

Предпочтительно указанный 6-членный гетероарил представляет собой CF₃-пиримидинил, наиболее предпочтительно 2-CF₃-пиримидин-5-ил. Также предпочтительным является CF₃-пиридазинил, наиболее предпочтительно 6-CF₃-пиридазин-3-ил.

В общем, и если не оговорено противное, термин "гетероарил" включает все возможные его изомерные формы, например, его позиционные изомеры. Таким образом, для некоторых иллюстративных неограничивающих примеров, термин пиридил включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил; или термин пиримидинил включает пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил и пиримидин-5-ил; или термин пиридазинил включает пиридазин-3-ил и пиридазин-4-ил; или термин тиазол включает 1,3-тиазол-5-ил, 1,3-тиазол-4-ил и 1,3-тиазол-2-ил.

Термин "C₁-C₄", используемый по всему данному тексту, следует понимать как означающий группу, имеющую конечное число атомов углерода от 1 до 4, т.е. 1, 2, 3 или 4 атома углерода, например, в контексте определения "C₁-C₄-алкил" его следует понимать как означающий алкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 1 до 4, т.е. 1, 2, 3 или 4 атома углерода.

Термин "C₂-C₆", используемый по всему данному тексту, следует понимать как означающий группу, имеющую конечное число атомов углерода от 2 до 6, т.е. 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например, в

контексте определения " C_2 - C_6 -алкил" его следует понимать как означающий алкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 2 до 6, т.е. 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Также следует понимать, что указанный термин " C_2 - C_6 " следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например, C_2 - C_6 , C_3 - C_5 , C_3 - C_4 , C_2 - C_3 , C_2 - C_4 , C_2 - C_5 ; в частности C_2 - C_3 .

Термин " C_1 - C_3 ", используемый в контексте определения " C_1 - C_3 -алкокси", следует понимать как означающий алкокси группу, имеющую конечное число атомов углерода от 1 до 3, т.е. 1, 2 или 3 атома углерода.

То же самое применяют к другим упомянутым радикалам "алкил", "алкинил" или "алкокси", как упомянуто в настоящем патенте и как это должно быть понятно специалисту в данной области.

Также следует понимать, что, например, термин " C_1 - C_6 " следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например, C_1 - C_6 , C_2 - C_3 , C_2 - C_6 , C_3 - C_4 , C_1 - C_2 , C_1 - C_3 , C_1 - C_4 , C_1 - C_5 ; в частности, C_1 - C_2 , C_1 - C_3 , C_1 - C_4 , C_1 - C_5 , C_1 - C_6 ; более конкретно C_1 - C_4 .

Подобным образом, упомянутое выше применяют к термину " C_1 - C_4 -алкил", " C_1 - C_3 -алкил", " C_1 - C_3 -алкокси", " C_1 - C_2 -алкил" или " C_1 - C_2 -алкокси", необязательно замещенный 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными.

Подобным образом, при использовании в настоящем патенте, термин " C_2 - C_6 ", используемый по всему данному тексту, например, в контексте определения " C_2 - C_6 -алкинил", следует понимать как означающий алкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 2 до 6, т.е. 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Также следует понимать, что указанный термин " C_2 - C_6 " следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например, C_2 - C_6 , C_3 - C_5 , C_3 - C_4 , C_2 - C_3 , C_2 - C_4 , C_2 - C_5 ; в частности C_2 - C_3 и C_2 - C_4 .

Кроме того, при использовании в настоящем патенте, термин " C_3 - C_7 ", используемый по всему данному тексту, следует понимать как означающий группу, имеющую конечное число атомов углерода от 3 до 7, т.е. 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода, например, в контексте определения " C_3 - C_7 -циклоалкил", его следует понимать как означающий циклоалкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 3 до 7, т.е. 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода. Также следует понимать, что указанный термин " C_3 - C_7 " следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например, C_3 - C_6 , C_4 - C_5 , C_3 - C_5 , C_3 - C_4 , C_4 - C_6 , C_5 - C_7 ; в частности C_3 - C_6 .

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме замещен(ы) заместителем(ями), выбранным(и) из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома при существующих обстоятельствах не превышает, и что замещение приводит к стабильному соединению. Допустимы только такие комбинации заместителей и/или переменных, какие приводят к получению стабильных соединений.

Термин "необязательно замещенный" означает, что число заместителей может быть равно нулю. Если не указано иначе, необязательно замещенные группы могут быть замещены таким числом необязательных заместителей, какое можно разместить путем замены атомов водорода заместителями, не являющимися водородом, на любых доступных атомах углерода или азота. Обычно, число необязательных заместителей (если они присутствуют) находится в диапазоне от 1 до 5, в частности от 1 до 3.

Используемый в настоящем патенте термин "один или несколько", например, в определении заместителей соединений общих формул настоящего изобретения, понимают как означающий "один, два, три, четыре или пять, в частности один, два, три или четыре, более конкретно один, два или три, еще более конкретно один или два".

Изобретение также включает все подходящие изотопные варианты соединения изобретения. Изотопный вариант соединения изобретения определяется как таковой, в котором по меньшей мере один атом заменен на атом, имеющий тот же атомный номер, но атомную массу, отличающуюся от атомной массы, обычно или преимущественно встречающейся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединение изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора и хлора, такие как ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , F и Cl соответственно. Определенные изотопные варианты соединения изобретения, например, те, в которые введены один или несколько радиоактивных изотопов, таких как ^3H или ^{14}C , являются пригодными для исследований распределения в тканях лекарства и/или субстрата. Меченные тритием и углеродом-14, т.е. C, изотопы предпочтительны, в частности, из-за их легкости получения и способности к обнаружению. Кроме того, замещение изотопами, такими как дейтерий, может приводить к определенным терапевтическим преимуществам в результате более высокой метаболической стабильности, например, увеличенному *in vivo* периоду полураспада или сниженным необходимым дозам, и поэтому может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах. Изотопные варианты соединения изобретения, как правило, могут быть получены с помощью обычных методик, известных специалисту в данной области техники, например, таких как иллюстративные способы или способы получения, описанные в примерах ниже, используя соответствующие изотопные варианты подходящих реагентов.

Оптические изомеры можно получить путем разделения рацемических смесей в соответствии с обычными способами, например, путем образования диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания, или образования ковалентных диастереомеров. Примерами под-

ходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуилвинная и камфорсульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий с помощью методов, известных в данной области, например, с помощью хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождают из разделенных диастереоизомерных солей. Иной способ разделения оптических изомеров включает использование хиральной хроматографии (например, хиральных ВЭЖХ колонок), с обычной дериватизацией, оптимально выбранной для максимального разделения энантиомеров, или без нее. Подходящие хиральные ВЭЖХ колонки производит фирма Diacel, например Chiracel OD и Chiracel OJ, среди многих других, обычно выбираемых. Также пригодны методы ферментативного разделения, с дериватизацией или без нее. Оптически активные соединения настоящего изобретения также можно получить с помощью хирального синтеза, используя оптически активные исходные вещества.

С целью разграничить друг от друга различные типы изомеров, дается ссылка на правила ИЮПАК, раздел E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде таутомеров.

Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных таутомеров, или в виде любой смеси указанных таутомеров, в любом соотношении.

Настоящее изобретение также относится к пригодным формам соединений, раскрытых в настоящем патенте, таким как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли, и продукты совместного осаждения.

Если в настоящем патенте используется форма множественного числа для слова соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и т.п., то это также следует понимать как одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или т.п.

Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" подразумевают соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси, и приготовление из него эффективного терапевтического средства.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде гидрата, или в виде сольвата, где соединения настоящего изобретения содержат полярные растворители, в частности, воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в частности, воды, может находиться в стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических сольватов, например, гидрата, возможны геми- (полу-), моно-, сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты соответственно. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты.

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в свободном виде, например, в виде свободного основания, или в виде свободной кислоты, или в виде цвиттериона, или могут существовать в форме соли. Указанная соль может быть любой солью, или органической или неорганической солью присоединения, в частности, любой фармацевтически приемлемой органической или неорганической солью присоединения, обычно используемой в фармацевтическом деле.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к относительно нетоксичной соли присоединения неорганической или органической кислоты к соединению настоящего изобретения. Например, см. S. M. Berge, и др. "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединений настоящего изобретения может представлять собой, например, соль присоединения кислоты к соединению настоящего изобретения, несущему атом азота, например, в цепи или в кольце, который является достаточно основным, такую как соль присоединения с неорганической кислотой, такой как, например, соляная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, бисерная, фосфорная или азотная кислота, или с органической кислотой, такой как, например, муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксibenзоил)бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памоевая, пектиновая, надсерная, 3-фенилпропионовая, пикриновая, пивалевая, 2-гидроксиэтансульфоновая, итаконовая, сульфаминовая, трифторметансульфоновая, додецилсерная, этансульфоновая, бензолсульфоновая, паратолуолсульфоновая, метансульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоновая кислота, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогоптановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая, гемисерная или тиоциановая кислота.

Более того, другая подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения, которое является в достаточной мере кислым, представляет собой соль щелочного металла, например, соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например, соль кальция или магния, соль аммония или соль с органическим основанием, которое дает физиологически приемлемый катион, например, соль с N-метилглюкамином, диметилглюкамином, этилглюкамином, лизином, дициклогексиламином, 1,6-гексадиамином, этаноламином, глюкозамином, саркозином, серином, трис-гидроксиметиламинометаном, аминопропандиолом, основанием Совака, 1-амино-2,3,4-бутантриолом. Кроме того, группы, содержащие основной азот, могут быть кватернизованы такими реагентами, как

низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутил-хлориды, -бромиды и -йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил- и дибутил-сульфаты; и диамилсульфаты; длинноцепочечные галогениды, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарил-хлориды, -бромиды и -йодиды; аралкилгалогениды, такие как бензил- и фенетил-бромиды, и другие.

Специалисты в данной области техники далее признают, что соли присоединения кислот к заявленным соединениям могут быть получены по реакции соединений с подходящей неорганической или органической кислотой с помощью любого из ряда известных способов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов с кислыми соединениями изобретения получают по реакции соединений изобретения с подходящим основанием с помощью множества известных методов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений настоящего изобретения в виде отдельных солей, или в виде любой смеси указанных солей, в любом соотношении.

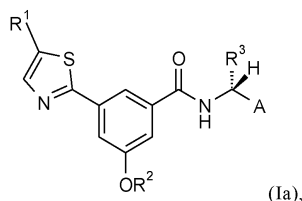
Если не указано иначе, под соединениями настоящего изобретения также подразумевают их изомеры, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

При использовании в настоящем патенте, термин "гидролизующийся *in vivo* сложный эфир" понимают как означающий гидролизующийся *in vivo* сложный эфир соединения настоящего изобретения, содержащего карбоксильную или гидроксильную группу, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который гидролизуеться в организме человека или животного с получением исходной кислоты или спирта. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры для карбоксильной группы включают, например, алкиловые, циклоалкиловые и необязательно замещенные фенилалкиловые, в частности, бензиловые сложные эфиры, C₁-C₆-алкоксиметилловые сложные эфиры, например, метоксиметилловые, C₁-C₆-алканойлоксиметилловые сложные эфиры, например, пивалоилоксиметилловые, фталидилловые сложные эфиры, C₃-C₈-циклоалкоксикарбонилокси-C₁-C₆-алкиловые сложные эфиры, например, 1-циклогексилкарбонилоксиэтиловые; 1,3-диоксолан-2-онилметилловые сложные эфиры, например, 5-метил-1,3-диоксолан-2-онилметилловые; и C₁-C₆-алкоксикарбонилоксиэтиловые сложные эфиры, например, 1-метоксикарбонилоксиэтиловые, и могут быть образованы с вовлечением любой карбоксильной группы в соединениях настоящего изобретения.

Гидролизующиеся *in vivo* сложные эфиры соединения настоящего изобретения, содержащего гидроксильную группу, включают неорганические сложные эфиры, такие как сложные эфиры фосфорной кислоты и [альфа]-ацилоксиалкиловые эфиры и родственные соединения, которые в результате *in vivo* гидролиза сложноэфирной группы расщепляются с получением исходной гидроксильной группы. Примеры [альфа]-ацилоксиалкиловых эфиров включают ацетоксиметокси и 2,2-диметилпропионилметокси. Перечень выбираемых групп, образующих гидролизующийся *in vivo* сложный эфир в случае гидрокси, включает алканойл, бензойл, фенилацетил и замещенный бензойл и фенилацетил, алкоксикарбонил (с получением алкилкарбонатных сложных эфиров), диалкилкарбамоил и N-(диалкиламиноэтил)-N-алкилкарбамоил (с получением карбаматов), диалкиламиноацетил и карбоксиацетил. Настоящее изобретение охватывает все такие сложные эфиры.

Кроме того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы, или полиморфы, соединений настоящего изобретения, либо в виде отдельных полиморфов, либо в виде смеси из более чем одного полиморфа, в любом соотношении.

В соответствии с первым аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (Ia)



в которой A, R¹, R² и R³ имеют значения, как определено в формуле (I), предпочтительно R³ представляет собой C₁-C₄-алкил, более предпочтительно метил;

или их изомеры, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где

A представляет собой необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, предпочтительно необязательно замещенный 6-членный гетероарил; и

в которой R¹, R² и R³ имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомеры, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (Ia), где

A представляет собой необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, предпочтительно необязательно замещенный 6-членный гетероарил; и

в которой R¹, R² и R³ имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомеры, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

Кроме того, предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где R^1 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил или этил; и в которой A , R^2 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I), или их изомеры, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

Кроме того, предпочтительными являются соединения общей формулы (Ia), где R^1 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил или этил; и в которой A , R^2 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia), или их изомеры, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

Кроме того, предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где R^1 представляет собой атом галогена, предпочтительно хлор; и в которой A , R^2 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I), или их изомеры, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

Кроме того, предпочтительными являются соединения общей формулы (Ia), где R^1 представляет собой атом галогена, предпочтительно хлор; и в которой A , R^2 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia), или их изомеры, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

Также предпочтительными являются соединения общей формулы (I), более предпочтительно соединения общей формулы (Ia), где

R^1 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил; и в которой R^1 , R^2 и A имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I), или их изомеры, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_4 -алкил- OR^4 , $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-C_2$ - C_4 -алкинил; и

где указанные $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ;

q представляет собой целое число 0; и

в которой A , R^c , R^1 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_3 -алкил- OR^4 , $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-C_2$ - C_4 -алкинил; и

где указанные $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ;

q представляет собой целое число 0; и

в которой A , R^c , R^1 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_4 -алкил- OR^4 , $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-C_2$ - C_4 -алкинил; и

где указанные $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-

членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ;

q представляет собой целое число 0; и

в которой A , R^c , R^1 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

R^2 представляет собой $-C_2-C_3$ -алкил- OR^4 , $-CH_2-(C_3-C_4$ -циклоалкил), C_3-C_4 -циклоалкил, $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-C_2-C_4$ -алкинил; и

где указанные $-CH_2-(C_3-C_4$ -циклоалкил), C_3-C_4 -циклоалкил и $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ;

q представляет собой целое число 0; и

в которой A , R^c , R^1 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил); и где

$(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и где $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) предпочтительно означает $-(CH_2)_q$ -морфолинил; и

q представляет собой целое число 1; и

в которой A , R^c , R^1 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -морфолинил, где кольцевой атом азота замещен посредством R^c ; и

R^c представляет собой метил;

q представляет собой целое число 1; и

в которой A , R^1 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил); и где

$(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и где $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) предпочтительно означает $-(CH_2)_q$ -морфолинил; и

q представляет собой целое число 1; и

в которой A , R^c , R^1 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -морфолинил, где кольцевой атом азота

замещен посредством R^c ; и

R^c представляет собой метил;

q представляет собой целое число 1; и

в которой A , R^1 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

R^2 представляет собой $-C_2-C_4$ -алкил-ОН; и

но хлор; и

R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил; и

в которой R^2 имеет такое же значение, как определено для общей формулы (I),

или их изомеры, энантиомеры, диастереомеры, рацематы, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

Предпочтительный вариант осуществления относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, предпочтительно необязательно замещенный 6-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил или этил;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_4 -алкил-OR⁴, $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-C_2$ - C_4 -алкинил; и

где указанные $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c;

R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил; и

q представляет собой целое число 0,

где R^c является таким, как определено для формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

Предпочтительный вариант осуществления относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, предпочтительно необязательно замещенный 6-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил или этил;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_3 -алкил-OR⁴, $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-C_2$ - C_4 -алкинил; и

где указанные $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c; и

R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил; и

q представляет собой целое число 0,

где R^c является таким, как определено для формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

Предпочтительный вариант осуществления относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, предпочтительно необязательно замещенный 6-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил или этил;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил); и где

$(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c; где $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) предпочтительно означает $-(CH_2)_q$ -морфолинил;

R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил; и

q представляет собой целое число 1;

где R^c является таким, как определено для формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

Предпочтительный вариант осуществления относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, предпочтительно необязательно замещенный 6-членный гетероарил;

R^1 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил или этил;

R^2 представляет собой $-(CH_2)$ -морфолинил, где кольцевой атом азота замещен посредством R^c; и

R^c представляет собой метил;

R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил; и
 q представляет собой целое число 1;
 или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

Предпочтительный вариант осуществления относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, предпочтительно необязательно замещенный 6-членный гетероарил;

R^1 представляет собой атом галогена, предпочтительно хлор;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_4 -алкил-ОН, предпочтительно 3-гидроксипутан-2-ил;

R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил;

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

Другой предпочтительный вариант осуществления относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, по меньшей мере, содержащий один или два атом(а) азота, предпочтительно 6-членный гетероарил с одним или двумя атомом(ами) азота,

где указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_3 -алкил-OR⁴, незамещенный $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), незамещенный C_3 - C_4 -циклоалкил, незамещенный $(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-C_2$ - C_4 -алкинил;

R^3 представляет собой метил; и

q представляет собой целое число 0,

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

Другой предпочтительный вариант осуществления относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, по меньшей мере, содержащий один или два атом(а) азота, предпочтительно 6-членный гетероарил с одним или двумя атомом(ами) азота,

где указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой необязательно замещенный $(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), где $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; где $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) предпочтительно означает $-(CH_2)_q$ -морфолинил;

R^3 представляет собой метил; и

q представляет собой целое число 1,

где R^c является таким, как определено для формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

Другой предпочтительный вариант осуществления относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, по меньшей мере, содержащий один или два атом(а) азота, предпочтительно 6-членный гетероарил с одним или двумя атомом(ами) азота,

где указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -морфолинил, где кольцевой атом азота замещен посредством R^c , как определено для формулы (I), предпочтительно замещен метилом;

R^3 представляет собой метил; и

q представляет собой целое число 1,

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

Другой предпочтительный вариант осуществления относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно соединениям общей формулы (Ia), где

А представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, по меньшей мере, содержащий один или два атом(а) азота, предпочтительно 6-членный гетероарил с одним или двумя атомом(ами) азота,

где указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой атом хлора;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_4 -алкил-ОН, предпочтительно 3-гидроксипутан-2-ил; и

R^3 представляет собой метил,

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

А представляет собой пиримидинил, пиридазинил, пиридинил, пиазинил, тиазолил или тиадиазолил, предпочтительно пиримидинил, пиридазинил, тиазолил или тиадиазолил, более предпочтительно пиримидинил, пиридазинил или тиадиазолил, где указанные пиримидинил, пиридазинил, пиридинил, пиазинил, тиазолил и тиадиазолил необязательно замещены; и

в которой R^1 , R^2 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

А представляет собой пиримидинил, пиридазинил, пиридинил, пиазинил, тиазолил или тиадиазолил, предпочтительно пиримидинил, пиридазинил, тиазолил или тиадиазолил, более предпочтительно пиримидинил, пиридазинил или тиадиазолил, где указанные пиримидинил, пиридазинил, пиридинил, пиазинил, тиазолил и тиадиазолил необязательно замещены; и

в которой R^1 , R^2 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

А представляет собой CF_3 -пиримидинил, предпочтительно 2- CF_3 -пиримидин-5-ил; и

в которой R^1 , R^2 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

А представляет собой CF_3 -пиримидинил, предпочтительно 2- CF_3 -пиримидин-5-ил; и

в которой R^1 , R^2 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

А представляет собой CF_3 -пиридазинил, предпочтительно 6- CF_3 -пиридазин-3-ил; и

в которой R^1 , R^2 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

А представляет собой CF_3 -пиридазинил, предпочтительно 6- CF_3 -пиридазин-3-ил; и

в которой R^1 , R^2 и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

R^2 представляет собой циклопропилметил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-2-илметил, тетрагидрофуран-3-илметил, проп-2-ин-1-ил, бут-2-ин-1-ил, оксетан-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,3-тиазол-2-ил, 2,2-диметил-2-метоксиэтил, метоксиэтил, пиперидин-4-ил, пирролидин-3-ил или азетидин-3-ил, которые необязательно замещены, предпочтительно незамещенный циклопропилметил, незамещенный оксетан-3-ил, незамещенный тетрагидрофуран-3-ил; и

в которой R^1 , А и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или

смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

R^2 представляет собой 3-гидроксипутан-2-ил, проп-2-ин-1-ил, бут-2-ин-1-ил, 2,2-диметил-2-метоксиэтил, метоксиэтил; или циклопропилметил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-2-илметил, тетрагидрофуран-3-илметил, оксетан-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил, (4-метилморфолин-2-ил)метил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,3-тиазол-2-ил, пиперидин-4-ил, пирролидин-3-ил или азетидин-3-ил, которые необязательно замещены, предпочтительно незамещенный циклопропилметил, незамещенный оксетан-3-ил, незамещенный (3R)-тетрагидрофуран-3-ил, незамещенный (3S)-тетрагидрофуран-3-ил, [(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил, [(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метил, (2R,3R)-3-гидроксипутан-2-ил, (2S,3S)-3-гидроксипутан-2-ил, (2S,3R)-3-гидроксипутан-2-ил или (2R,3S)-3-гидроксипутан-2-ил; и

в которой R^1 , А и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

R^2 представляет собой циклопропилметил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-2-илметил, тетрагидрофуран-3-илметил, проп-2-ин-1-ил, бут-2-ин-1-ил, оксетан-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,3-тиазол-2-ил, 2,2-диметил-2-метоксиэтил, метоксиэтил, пиперидин-4-ил, пирролидин-3-ил или азетидин-3-ил, которые необязательно замещены, предпочтительно незамещенный циклопропилметил, незамещенный оксетан-3-ил, незамещенный тетрагидрофуран-3-ил; и

в которой R^1 , А и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

R^2 представляет собой 3-гидроксипутан-2-ил, проп-2-ин-1-ил, бут-2-ин-1-ил, 2,2-диметил-2-метоксиэтил, метоксиэтил; или циклопропилметил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-2-илметил, тетрагидрофуран-3-илметил, оксетан-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил, (4-метилморфолин-2-ил)метил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,3-тиазол-2-ил, пиперидин-4-ил, пирролидин-3-ил или азетидин-3-ил, которые необязательно замещены, предпочтительно незамещенный циклопропилметил, незамещенный оксетан-3-ил, незамещенный (3R)-тетрагидрофуран-3-ил, незамещенный (3S)-тетрагидрофуран-3-ил, [(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил, [(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метил, (2R,3R)-3-гидроксипутан-2-ил, (2S,3S)-3-гидроксипутан-2-ил, (2S,3R)-3-гидроксипутан-2-ил или (2R,3S)-3-гидроксипутан-2-ил; и

в которой R^1 , А и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (I), где

R^2 представляет собой незамещенный тетрагидрофуран-3-ил или незамещенный оксетан-3-ил; и

в которой R^1 , А и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (I), где

R^2 представляет собой незамещенный (3R)-тетрагидрофуран-3-ил,

(3S)-тетрагидрофуран-3-ил или незамещенный оксетан-3-ил; и

в которой R^1 , А и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (I), где

R^2 представляет собой незамещенный (3R)-тетрагидрофуран-3-ил; и

в которой R^1 , А и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (I), где

R^2 представляет собой [(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил, (2R,3R)-3-гидроксипутан-2-ил, или

(2S,3S)-3-гидроксипутан-2-ил; и

в которой R^1 , A и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I), или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (I), где

R^2 представляет собой [(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил; и

в которой R^1 , A и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I), или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (I), где

R^2 представляет собой (2R,3R)-3-гидроксипутан-2-ил или (2S,3S)-3-гидроксипутан-2-ил; и

в которой R^1 , A и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (I), или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (Ia), где

R^1 представляет собой незамещенный тетрагидрофуран-3-ил или незамещенный оксетан-3-ил; и

в которой R^1 , A и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia), или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (Ia), где

R^2 представляет собой незамещенный (3R)-тетрагидрофуран-3-ил, (3S)-тетрагидрофуран-3-ил или незамещенный оксетан-3-ил; и

в которой R^1 , A и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia), или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (Ia), где

R^2 представляет собой незамещенный (3R)-тетрагидрофуран-3-ил; и

в которой R^1 , A и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia), или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (Ia), где

R^2 представляет собой [(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил, (2R,3R)-3-гидроксипутан-2-ил или (2S,3S)-3-гидроксипутан-2-ил; и

в которой R^1 , A и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia), или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (Ia), где

R^1 представляет собой [(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил; и

в которой R^1 , A и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia), или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (Ia), где

R^2 представляет собой (2R,3R)-3-гидроксипутан-2-ил, или (2S,3S)-3-гидроксипутан-2-ил; и

в которой R^1 , A и R^3 имеют такие же значения, как определено для общей формулы (Ia), или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил; и

в которой R^2 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C₁-C₂-алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C₁-C₂-алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R¹ представляет собой метил или этил; и

в которой R² и R³ имеют значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C₁-C₂-алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C₁-C₂-алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R³ представляет собой метильную группу; и

в которой R¹ и R² имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C₁-C₂-алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C₁-C₂-алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R² представляет собой -C₂-C₄-алкил-OR⁴, -CH₂-(C₃-C₄-циклоалкил), C₃-C₄-циклоалкил, -(CH₂)_q-(4-6-членный гетероциклоалкил), или -C₂-C₄-алкинил;

где указанные -CH₂-(C₃-C₄-циклоалкил), C₃-C₄-циклоалкил и -(CH₂)_q-(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, -NR^aR^b и -COOR⁵; и где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном -(CH₂)_q-(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c; и

q представляет собой целое число 0; и

в которой R^c, R¹ и R³ имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C₁-C₂-алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C₁-C₂-алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R² представляет собой -C₂-C₃-алкил-OR⁴, -CH₂-(C₃-C₄-циклоалкил), C₃-C₄-циклоалкил, -(CH₂)_q-(4-6-членный гетероциклоалкил), или -C₂-C₄-алкинил;

где указанные -CH₂-(C₃-C₄-циклоалкил), C₃-C₄-циклоалкил и -(CH₂)_q-(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, -NR^aR^b и -COOR⁵; и где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном -(CH₂)_q-(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c; и

q представляет собой целое число 0; и

в которой R^c, R¹ и R³ имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-

разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_4 -алкил- OR^4 , $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-C_2$ - C_4 -алкинил;

где указанные $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^4$; и где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и

q представляет собой целое число 0; и

в которой R^c , R^1 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_3 -алкил- OR^4 , $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-C_2$ - C_4 -алкинил;

где указанные $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^4$; и где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и

q представляет собой целое число 0; и

в которой R^c , R^1 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил); и где

$(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^5$; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и где указанный $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) предпочтительно означает $-(CH_2)_q$ -морфолинил; и

q представляет собой целое число 1; и

в которой R^c , R^1 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -морфолинил, где кольцевой атом азота замещен посредством R^c ; и

R^c представляет собой метил; и

q представляет собой целое число 1; и

в которой R^1 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

А представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил); и где

$(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^4$; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и где указанный $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) предпочтительно означает $-(CH_2)_q$ -морфолинил; и

q представляет собой целое число 1; и

в которой R^c , R^1 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

А представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -морфолинил, где кольцевой атом азота замещен посредством R^c ; и

R^c представляет собой метил; и

q представляет собой целое число 1; и

в которой R^1 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

А представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_4 -алкил-ОН; и

в которой R^1 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

А представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_4 -алкил-ОН; и

в которой R^1 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

А представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил;

где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил; и

в которой R^2 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

А представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил;
 где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил; и
 в которой R^2 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (Ia),
 или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

А представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил;
 где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^3 представляет собой метил; и
 в которой R^1 и R^2 имеют значения, как определено для общей формулы (I),
 или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

А представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил;
 где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_3 -алкил- OR^4 , $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-C_2$ - C_4 -алкинил;

где указанные $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^4$; и где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и

q представляет собой целое число 0; и
 в которой R^c , R^1 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (I),
 или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

А представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил;
 где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_3 -алкил- OR^4 , $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-C_2$ - C_4 -алкинил;

где указанные $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^4$; и где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и

q представляет собой целое число 0; и
 в которой R^c , R^1 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (Ia),
 или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

А представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил;
 где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил); и где
 $(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен по любому кольцевому атому угле-

рода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^5$; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и где указанный $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) предпочтительно означает $-(CH_2)_q$ -морфолинил;

q представляет собой целое число 1; и

в которой R^c , R^1 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил;

где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил); и где

$(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^5$; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и где указанный $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) предпочтительно означает $-(CH_2)_q$ -морфолинил;

q представляет собой целое число 1; и

в которой R^c , R^1 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

A представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил;

где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_4 -алкил-ОН; и

в которой R^1 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил;

где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_4 -алкил-ОН; и

в которой R^1 и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^3 представляет собой метил; и

в которой R^2 имеет значение, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой хлор;

R^1 представляет собой метил; и

в которой R^2 имеет значение, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^3 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_4 -алкил-OR⁴, CH_2 -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-C_2$ - C_4 -алкинил,

где указанные $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ или $-COOR^4$; и где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и

q представляет собой целое число 0; и

в которой R^c и R^1 имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^3 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_3 -алкил-OR⁴, CH_2 -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-C_2$ - C_4 -алкинил,

где указанные $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ или $-COOR^4$; и где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и

q представляет собой целое число 0; и

в которой R^c и R^1 имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил); и где

$(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^5$; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R_c ; и где указанный $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) предпочтительно означает $-(CH_2)$ -морфолинил;

q представляет собой целое число 1; и

в которой R^c и R^1 имеют значения, как определено для общей формулы (I), или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил; где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -морфолинил, где кольцевой атом азота замещен посредством R^c ; и

R^c представляет собой метил;

q представляет собой целое число 1; и

в которой R^1 имеет значение, как определено для общей формулы (I), или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил; где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой C_2 - C_4 -алкил-ОН, предпочтительно 3-гидроксипутан-2-ил; и

в которой R^1 имеет значение, как определено для общей формулы (I), или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил, где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_4 -алкил-OR⁴, $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) или $-C_2$ - C_4 -алкинил,

где указанные $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^4$; и где независимо

любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и

q представляет собой целое число 0; и

в которой R^c и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (I), или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил, где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_4 -алкил-OR⁴, $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) или $-C_2$ - C_4 -алкинил,

где указанные $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^5$; и где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном

$-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и
 q представляет собой целое число 0; и
 в которой R^c и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (Ia),
 или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или
 смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил,

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-\text{C}_2$ - C_3 -алкил- OR^4 , $-\text{CH}_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) или $-\text{C}_2$ - C_4 -алкинил,

где указанные $-\text{CH}_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ и $-\text{COOR}^4$; и где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и

q представляет собой целое число 0; и

в которой R^c и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил,

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-\text{C}_2$ - C_3 -алкил- OR^4 , $-\text{CH}_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) или $-\text{C}_2$ - C_4 -алкинил,

где указанные $-\text{CH}_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила,

необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ и $-\text{COOR}^5$; и где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и

q представляет собой целое число 0; и

в которой R^c и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил,

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил); и где

$(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ и $-\text{COOR}^5$; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и где указанный $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) предпочтительно означает $-(\text{CH}_2)_q$ -морфолинил;

q представляет собой целое число 1; и

в которой R^c и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

А представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил, где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -морфолинил, где кольцевой атом азота замещен посредством R^c ; и

R^c представляет собой метил;

q представляет собой целое число 1; и

в которой R^3 имеет значение, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

А представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил, где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил); и где

$(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^d$; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и где указанный $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) предпочтительно означает $-(CH_2)_q$ -морфолинил;

q представляет собой целое число 1; и

в которой R^c и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

А представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил, где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -морфолинил, где кольцевой атом азота замещен посредством R^c ; и

R^c представляет собой метил;

q представляет собой целое число 1; и

в которой R^3 имеет значение, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

А представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил, где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой C_2 - C_4 -алкил-ОН, предпочтительно 3-гидроксипутан-2-ил; и

в которой R^3 имеет значение, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

А представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил,

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен один или два раза, одинаково или по-

разному, заместителем, выбранным из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой C_2 - C_4 -алкил-ОН, предпочтительно 3-гидроксипутан-2-ил; и

в которой R^3 имеет значение, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил,

где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^3 представляет собой метил; и

в которой R^2 имеет значение, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил,

где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой хлор;

R^3 представляет собой метил; и

в которой R^2 имеет значение, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил,

где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_3 -алкил-OR⁴, $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-C_2$ - C_4 -алкинил;

где указанные $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^4$; и где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ;

R^1 представляет собой метил;

q представляет собой целое число 0; и

в которой R^c и R^1 имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил,

где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил); и где

$-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются

одинаковыми или разными, атома галогена, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ и $-\text{COOR}^5$; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; где указанный $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) предпочтительно означает $-(\text{CH}_2)_q$ -морфолинил;

R^3 представляет собой метил;

q представляет собой целое число 1; и

в которой R^c и R^1 имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

A представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил,

где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-\text{C}_2$ - C_3 -алкил- OR^4 , CH_2 -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-\text{C}_2$ - C_4 -алкинил,

где указанные $-\text{CH}_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ или $-\text{COOR}^4$; и где независимо любой кольцевой атом азота указанного $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членного гетероциклоалкила) замещен посредством R^c ; и

q представляет собой целое число 0;

в которой R^c и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (I), и

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил,

где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-\text{C}_2$ - C_3 -алкил- OR^4 , CH_2 -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-\text{C}_2$ - C_4 -алкинил,

где указанные $-\text{CH}_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода один или два раза, одинаково или по-разному, заместителем, выбранным из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ или $-\text{COOR}^4$; и где независимо любой кольцевой атом азота указанного $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членного гетероциклоалкила) замещен посредством R^c ;

q представляет собой целое число 0; и

в которой R^c и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где

A представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил,

где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил); и где

$(\text{CH}_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ и $-\text{COOR}^4$; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q-(4-6\text{-членном гетероциклоалкиле})$, замещен посредством R^c ; и где $-(CH_2)_q-(4-6\text{-членный гетероциклоалкил})$ предпочтительно означает $-(CH_2)_q\text{-морфолинил}$;

q представляет собой целое число 1; и

в которой R^c и R^3 имеют значения, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил,

где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из атома фтора или хлора, $C_1\text{-}C_2\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или $C_1\text{-}C_2\text{-алкокси}$, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q-(4-6\text{-членный гетероциклоалкил})$; и где

$(CH_2)_q-(4-6\text{-членный гетероциклоалкил})$ необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из $C_1\text{-}C_4\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^4$; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q-(4-6\text{-членном гетероциклоалкиле})$, замещен посредством R^c ; и где $-(CH_2)_q-(4-6\text{-членный гетероциклоалкил})$ предпочтительно означает $-(CH_2)_q\text{-морфолинил}$;

q представляет собой целое число 1; и

в которой R^c и R^3 имеют значение, как определено для общей формулы (Ia),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из атома фтора или хлора, $C_1\text{-}C_2\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или $C_1\text{-}C_2\text{-алкокси}$, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-C_2\text{-}C_3\text{-алкил-OR}^4$, $CH_2\text{-(}C_3\text{-}C_4\text{-циклоалкил)}$, $C_3\text{-}C_4\text{-циклоалкил}$, $-(CH_2)_q-(4-6\text{-членный гетероциклоалкил})$, или $-C_2\text{-}C_4\text{-алкинил}$,

где указанные $-CH_2\text{-(}C_3\text{-}C_4\text{-циклоалкил)}$, $C_3\text{-}C_4\text{-циклоалкил}$ и $-(CH_2)_q-(4-6\text{-членный гетероциклоалкил})$ необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из $C_1\text{-}C_4\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^4$; и где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q-(4-6\text{-членном гетероциклоалкиле})$, замещен посредством R^c ; и

R^3 представляет собой метил; и

q представляет собой целое число 0, и

в которой R^c имеет значение, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из атома фтора или хлора, $C_1\text{-}C_2\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или $C_1\text{-}C_2\text{-алкокси}$, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q-(4-6\text{-членный гетероциклоалкил})$; и где

$(CH_2)_q-(4-6\text{-членный гетероциклоалкил})$ необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из $C_1\text{-}C_4\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^4$; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q-(4-6\text{-членном гетероциклоалкиле})$, замещен посредством R^c ; и

членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и где $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) предпочтительно означает $-(CH_2)_q$ -морфолинил;

R^3 представляет собой метил; и

q представляет собой целое число 1, и

в которой R^c имеет значение, как определено для общей формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q$ -морфолинил, где кольцевой атом азота замещен посредством R^c ; и

R^c представляет собой метил;

R^1 представляет собой метил; и

q представляет собой целое число 1,

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 6-членный гетероарил, в частности пиримидинил или пиридазинил;

где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой хлор;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_4 -алкил-ОН, предпочтительно 3-гидроксипутан-2-ил; и

R^1 представляет собой метил,

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил;

где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-C_2$ - C_3 -алкил-OR⁴, CH_2 -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил, $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил), или $-C_2$ - C_4 -алкинил,

где указанные $-CH_2$ -(C_3 - C_4 -циклоалкил), C_3 - C_4 -циклоалкил и $-(CH_2)_q$ -(4-6-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены по любому кольцевому атому углерода одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^5$; и где независимо любой кольцевой атом азота если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q$ -(4-6-членном гетероциклоалкиле), замещен посредством R^c ; и

R^3 представляет собой метил; и

q представляет собой целое число 0, и

в которой R^c имеет значение, как определено для формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям общей формулы (I), более предпочтительно к соединениям общей формулы (Ia), где

A представляет собой 5-членный гетероарил, в частности тиазолил или тиадиазолил;

где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из атома фтора или хлора, C_1 - C_2 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора, или C_1 - C_2 -алкокси, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой $-(CH_2)_q-(4-6\text{-членный гетероциклоалкил})$; и где

$(CH_2)_q-(4-6\text{-членный гетероциклоалкил})$ необязательно замещен по любому кольцевому атому углерода одним или двумя заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, атома галогена, $-NR^aR^b$ и $-COOR^4$; и

где независимо любой кольцевой атом азота, если он присутствует в указанном $-(CH_2)_q-(4-6\text{-членном гетероциклоалкиле})$, замещен посредством R^c ; и где $-(CH_2)_q-(4-6\text{-членный гетероциклоалкил})$ предпочтительно означает $-(CH_2)_q$ -морфолинил; и

R^1 представляет собой метил; и

q представляет собой целое число 1, и

в которой R^c имеет значение, как определено для формулы (I),

или их изомерам, энантиомерам, диастереомерам, рацематам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

Раскрыты следующие соединения:

- 1) 3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 2) 3-(циклопропилметокси)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 3) 3-(циклопропилметокси)-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 4) 3-(циклопропилметокси)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид

- 5) N-[1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 6) N-[1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 7) 3-(циклопропилметокси)-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 8) 3-(циклопропилметокси)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 9) 3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид
- 10) 3-(циклопропилметокси)-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 11) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 12) N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 13) N-[1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 14) N-[1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 15) N-[(1R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 16) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 17) N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 18) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 19) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид
- 20) N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 21) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метил]бензамид

- 22) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пропил}бензамид
- 23) N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 24) N-[(1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 25) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 26) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 27) N-[(1R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 28) N-[(1R)-1-(5-метилпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 29) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 30) N-[(1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 31) N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)бензамид
- 32) N-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)бензамид
- 33) N-[(1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)бензамид
- 34) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)бензамид
- 35) N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)бензамид
- 36) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 37) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)бензамид
- 38) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид

- 39) N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)бензамид
- 40) 3-(бут-2-ин-1-илокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 41) 3-(бут-2-ин-1-илокси)-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 42) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид
- 43) N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид
- 44) N-[1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид
- 45) N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид
- 46) N-[(1R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид
- 47) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид
- 48) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 49) N-[1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид
- 50) N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид
- 51) N-[(1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид
- 52) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-{[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]метил}бензамид
- 53) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пропил}бензамид
- 54) N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 55) N-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид

- 56) N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 57) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 58) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 59) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 60) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 61) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 62) N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 63) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 64) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 65) N-[1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 66) N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 67) N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 68) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 69) N-[1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 70) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 71) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 72) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид

- 73) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 74) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 75) N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 76) N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 77) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 78) N-[1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 79) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид
- 80) N-[1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид
- 81) N-[1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид
- 82) N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид
- 83) N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид
- 84) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид
- 85) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 86) N-[(1R)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид
- 87) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид
- 88) N-[(6-метоксипиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид
- 89) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид

- 90) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)-N-
{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пропил} бензамид
- 91) N-[(1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-
5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)бензамид
- 92) N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-
тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)бензамид
- 93) N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-
(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензамид
- 94) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-
5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензамид
- 95) N-[1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-
ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензамид
- 96) N-[1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-
ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензамид
- 97) N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-
(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензамид
- 98) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)-
N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил} бензамид
- 99) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-
ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензамид
- 100) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-[(2-метилпиридин-4-
ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 101) N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-[(2-метилпиридин-4-ил)окси]-
5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 102) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[(2-метилпиридин-4-
ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 103) 3-[(2-метилпиридин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-
{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил} бензамид
- 104) N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-[(2-метилпиридин-4-ил)окси]-5-
(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 105) 3-[(2-метилпиридин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-
{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил} бензамид
- 106) 3-[(2-метилпиридин-4-ил)окси]-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-
ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид

- 107) N-[(1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-3-[(2-метилпиридин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 108) 3-[(6-метилпиридин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 109) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 110) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 111) 3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 112) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(1,3-тиазол-2-илокси)бензамид
- 113) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(1,3-тиазол-2-илокси)бензамид
- 114) N-[(1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(1,3-тиазол-2-илокси)бензамид
- 115) N-[(1R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)этил]-3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-(2-метокси-2-метилпропокси)бензамид
- 116) 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-(2-метокси-2-метилпропокси)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 117) 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-(2-метокси-2-метилпропокси)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]бензамид
- 118) N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)-5-[5-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]бензамид
- 119) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)бензамид
- 120) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 121) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 122) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 123) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

- 124) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)бензамид
- 125) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)бензамид
- 126) N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)бензамид
- 127) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид
- 128) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид
- 129) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 130) N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 131) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[(6-метилпиридин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 132) N-[1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 133) N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 134) N-[1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 135) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 136) 3-(2-метоксиэтокси)-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 137) *трет*-бутил 4-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]карбамоил]фенокси]пиперидин-1-карбоксилат
- 138) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(пиперидин-4-илокси)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 139) 3-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид

- 140) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 141) 3-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 142) 3-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 143) 3-[(1-метилазетидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 144) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)-N-{(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 145) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)-N-{(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 146) *трет*-бутил 6-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил]фенокси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат
- 147) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]этил}бензамид
- 148) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид
- Также раскрыты следующие соединения:
- 149) 3-(1-азабицикло[2.2.2]окт-4-илокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 150) 3-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 151) N-{(1R)-1-[2-(дифторметил)пиримидин-5-ил]этил}-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 152) N-{(1R)-1-[2-(дифторметил)пиримидин-5-ил]этил}-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид
- 153) N-{(1R)-1-[2-(дифторметил)пиримидин-5-ил]этил}-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 154) N-{(1R)-1-[2-(дифторметил)пиримидин-5-ил]этил}-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)бензамид
- 155) 3-{[(3S)-1-метилпиперидин-3-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

- 156) 3-[(3-метилоксетан-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 157) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]бензамид
- 158) 3-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 159) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 160) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]бензамид
- 161) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид
- 162) Транс Изомер 1; 3-[[3-гидроксипутан-2-ил]окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 163) Транс Изомер 2; 3-[[3-гидроксипутан-2-ил]окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 164) N-[(1R)-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид
- 165) 3-[[*транс*-3-(диметиламино)циклобутил]окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 166) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метил]бензамид
- 167) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-[[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метил]бензамид
- 168) 3-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 169) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 170) 3-[(6-метилпиридазин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 171) N-[(1R)-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 172) 3-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]бензамид

- 173) 3-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 174) 3-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 175) 3-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]бензамид
- 176) 3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]бензамид
- 177) 3-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]бензамид
- 178) 3-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 179) 3-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид
- 180) 3-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]бензамид
- 181) 3-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 182) 3-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид
- 183) Транс Изомер 1; 3-{[3-гидроксипутан-2-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид
- 184) Транс Изомер 1; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[3-гидроксипутан-2-ил]окси}-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 185) Цис Изомер 1; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[3-гидроксипутан-2-ил]окси}-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 186) Транс Изомер 1; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[3-гидроксипутан-2-ил]окси}-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]бензамид
- 187) Цис Изомер 2; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[3-гидроксипутан-2-ил]окси}-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 188) Транс Изомер 2; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[3-гидроксипутан-2-ил]окси}-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 189) Транс Изомер 2; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[3-гидроксипутан-2-ил]окси}-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]бензамид

- 190) *трет*-Бутил (3R)-3-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат, в виде смеси диастереоизомеров
- 191) 3-(бут-2-ин-1-илокси)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 192) 3-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 193) Энантиомер 1; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид
- 194) Энантиомер 2; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид
- 195) Энантиомер 1; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид
- 196) Энантиомер 2; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид
- 197) Диастереоизомер 1; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид
- 198) Диастереоизомер 1; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид
- 199) Диастереоизомер 2; 1; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид
- 200) Диастереоизомер 2; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид
- 201) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(пиперидин-4-илокси)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 202) 3-(2-азаспиро[3.3]гепт-6-илокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 203) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-пирролидин-3-илокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

- 204) 3-{[3-фторпиперидин-4-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-
{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси *цис*-
изомеров
- 205) Диастереоизомер 1; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(пиперидин-3-
илокси)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 206) Диастереоизомер 2; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(пиперидин-3-
илокси)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 207) Цис Изомер 1; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[2-
(трифторметил)пиперидин-4-ил]окси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-
5-ил]этил}бензамид
- 208) Цис Изомер 2; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[2-
(трифторметил)пиперидин-4-ил]окси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-
5-ил]этил}бензамид
- 209) 3-{[2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-
тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 210) 3-{[1-метилпиперидин-4-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-
{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 211) 3-{[1-метилазетидин-3-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-
{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 212) 3-{[3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-
ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде
отдельного неизвестного изомера
- 213) 3-{[1-(диметиламино)циклопропил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-
2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 214) 3-{[2-метил-2-азаспиро[3.3]гепт-6-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-
ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 215) N-{(1R)-1-[2-(дифторметил)пиримидин-5-ил]этил}-3-{[1-
метилпиперидин-4-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 216) 3-{[(3-эндо)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]окси}-5-(5-метил-
1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 217) 3-{[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]окси}-5-(5-метил-
1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

- 218) 3-{[(4aS,7R,7aR)-4-метилоктагидроциклопента[b][1,4]оксазин-7-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 219) 3-{[(4aS,7S,7aR)-4-метилоктагидроциклопента[b][1,4]оксазин-7-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 220) Диастереоизомер 1; 3-[(1-метилпиперидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 221) Диастереоизомер 2; 3-[(1-метилпиперидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 222) Цис Изомер 1; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил]окси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 223) Цис Изомер 2; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил]окси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 224) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 225) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 226) метил 4-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-({(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат
- 227) этил 4-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-({(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат
- 228) этил (3S)-3-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-({(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]пирролидин-1-карбоксилат
- 229) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[1-(пропан-2-ил)азетидин-3-ил]окси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 230) Цис Изомер 1; 3-[(3-гидроксипутан-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид

- 231) Цис Изомер 2; 3-[(3-гидроксипутан-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 232) 3-[(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 233) 3-[(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид
- 234) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)бензамид
- 235) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)бензамид
- 236) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)бензамид
- 237) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)бензамид
- 238) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 239) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-{(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 240) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 241) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 242) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 243) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 244) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 245) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 246) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 247) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид

- 248) 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 249) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 250) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 251) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 252) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 253) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 254) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 255) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 256) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 257) 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 258) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 259) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 260) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 261) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 262) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 263) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 264) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид

- 265) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 266) 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 267) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 268) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 269) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 270) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 271) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 272) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 273) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 274) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 275) 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 276) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 277) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 278) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 279) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 280) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 281) 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

- 282) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 283) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 284) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 285) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 286) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 287) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 288) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 289) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид
- 290) 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 291) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 292) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид
- 293) 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид
- 294) 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид
- 295) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид
- 296) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид
- 297) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид
- 298) 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид

- 299) 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 300) 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 301) 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 302) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 303) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 304) 3-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 305) 3-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 306) 3-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 307) 3-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 308) 3-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 309) 3-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид
- 310) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-N-{(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 311) N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}бензамид
- 312) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 313) N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}бензамид
- 314) N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}бензамид
- 315) N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}бензамид

- 316) 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид
- 317) 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 318) 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид
- 319) 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 320) 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид
- 321) 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 322) 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид
- 323) 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 324) 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид
- 325) 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид
- 326) 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид
- 327) 3-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 328) 3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид
- 329) 3-[(2-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, в виде смеси двух диастереоизомеров
- 330) Диастереоизомер 1; 3-[(2-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид

331) Диастереоизомер 2; 3-[(2-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

332) 3-[(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси двух диастереоизомеров

333) Диастереоизомер 1; 3-[(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

334) Диастереоизомер 2; 3-[(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

335) 3-[(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси двух диастереоизомеров

336) Диастереоизомер 1; 3-[(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

337) Диастереоизомер 2; 3-[(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

338) 3-[(3-гидроксипутан-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси *цис*-изомеров

339) Цис Изомер 1; 3-[(3-гидроксипутан-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

340) Цис Изомер 2; 3-[(3-гидроксипутан-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

341) 3-[(7-метил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси двух стереоизомеров

342) Стереоизомер 1; 3-[(7-метил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

343) Стереизомер 2; 3-[(7-метил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид

344) 3-[(7-изопропил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, в виде смеси двух стереоизомеров

345) метил 9-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]карбамоил]фенокси]-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксилат, в виде смеси двух стереоизомеров

346) *трет*-бутил (2R)-2-{[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]карбамоил]фенокси}метил}морфолин-4-карбоксилат

347) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-морфолин-2-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид

348) 3-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид

349) *трет*-бутил (2S)-2-{[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]карбамоил]фенокси}метил}морфолин-4-карбоксилат

350) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-морфолин-2-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид

351) 3-{[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид

352) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[морфолин-2-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, в виде смеси диастереоизомеров

353) 3-{[4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, в виде смеси диастереоизомеров

354) Диастереоизомер 1; 3-(фторпиперидин-3-ил)метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид

355) Диастереоизомер 2; 3-(фторпиперидин-3-ил)метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид

- 356) Диастереоизомер 1; 3-{{3-фтор-1-метилпиперидин-3-ил}метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 357) Диастереоизомер 2; 3-{{3-фтор-1-метилпиперидин-3-ил}метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 358) 3-{{3-фторазетидин-3-ил}метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 359) 3-{{4,4-дифторпиперидин-3-ил}метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси 2-х диастереоизомеров
- 360) 3-{{[(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 361) 3-{{[(3S)-4-метилморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид
- 362) 3-{{[(3S)-4-метилморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 363) 3-{{[(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид
- 364) 3-{{4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси стереоизомеров
- 365) 3-{{4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид, в виде смеси стереоизомеров
- 366) 3-{{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид
- 367) 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 368) 3-{{[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метил}бензамид
- 369) N-{{(1R)-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]этил}-3-{{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид

- 370) 3-{[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид
- 371) 3-[(3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 372) 3-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метил}бензамид
- 373) 3-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 374) 3-{[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 375) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 376) 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 377) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 378) 3-{[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 379) 3-{[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 380) 3-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 381) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(2R)-4-(пропан-2-ил)морфолин-2-ил]метокси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 382) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(2S)-4-(пропан-2-ил)морфолин-2-ил]метокси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 383) 3-{[4,4-дифтор-1-метилпиперидин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси 2-х диастереоизомеров
- 384) Диастереоизомер 1; 3-{[4,4-дифтор-1-метилпиперидин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

- 385) Диастереоизомер 2; 3-{[4,4-дифтор-1-метилпиперидин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 386) 3-{[3-фтор-1-метилазетидин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид
- 387) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[3-фтор-1-метилазетидин-3-ил]метокси}-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид
- 388) 3-{[(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 389) 3-{[(3S)-4-метилморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 390) 3-{[(2R)-4-этилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 391) 3-{[(2R)-4-(2,2-дифторэтил)морфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 392) метил (2R)-2-{[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-({(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат
- 393) метил (2S)-2-{[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-({(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат
- 394) 3-(азетидин-3-илметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 395) 3-{[(3R)-4-метил-5-оксоморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 396) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(3R)-5-оксоморфолин-3-ил]метокси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 397) 3-{[(5S)-3-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 398) 3-{[(5R)-3-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 399) 3-{[(2R)-4-метил-5-оксоморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

- 400) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{(2S)-5-оксоморфолин-2-ил}метокси}-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 401) 3-{{(2S)-4-метил-5-оксоморфолин-2-ил}метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 402) 3-{{(3S)-4-метил-5-оксоморфолин-3-ил}метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 403) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{(3S)-5-оксоморфолин-3-ил}метокси}-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 404) *трет*-бутил 1-{{[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил}фенокси]метил}-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилат, в виде смеси 2-х диастереоизомеров
- 405) 3-{{(5-изопропил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси 2-х диастереоизомеров
- 406) 3-{{(5-метил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси 2-х диастереоизомеров
- 407) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-1-илметокси}-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси 2-х диастереоизомеров
- 408) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{(5-пропил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метокси}-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси 2-х диастереоизомеров
- 409) метил 1-{{[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил}фенокси]метил}-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилат, в виде смеси 2-х диастереоизомеров
- 410) этил 1-{{[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил}фенокси]метил}-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилат, в виде смеси 2-х диастереоизомеров
- 411) 3-{{(2S)-4-этилморфолин-2-ил}метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 412) *трет*-бутил (2R)-2-{{[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил}фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат

- 413) 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-морфолин-2-илметокси]-N-
{(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 414) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-морфолин-2-илметокси]-N-{(1R)-
1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 415) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-морфолин-2-илметокси]-N-{(1R)-
1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 416) 3-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-
ил)-N-{(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 417) 3-{[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-
ил)-N-{(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид
- 418) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(2S)-4-метилморфолин-2-
ил]метокси}-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид
- 419) 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(2R)-4-метилморфолин-2-
ил]метокси}-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид

Также раскрыты соединения:

- 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-
[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид;
- 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-
[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид;
- 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-{(1R)-1-[2-
(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид;
- 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-
[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид;
- 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-[2-
(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид;
- 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-{(1R)-1-[2-
(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид;
- 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-
[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид;
- 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-
[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид.

Предпочтительными соединениями являются:

- 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-
[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид;

3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид.

Еще более предпочтительным соединением является 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид.

Также предпочтительными соединениями являются:

3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид;

3-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид;

3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид.

Еще более предпочтительным соединением является 3-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид.

Также предпочтительными соединениями являются:

Транс Изомер 2; 3-[[3-гидроксипутан-2-ил]окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид;

Транс Изомер 1; 3-[[3-гидроксипутан-2-ил]окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид;

Транс Изомер 1; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[3-гидроксипутан-2-ил]окси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид;

Цис Изомер 1; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[3-гидроксипутан-2-ил]окси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид;

Цис Изомер 2; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[3-гидроксипутан-2-ил]окси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид;

Транс Изомер 2; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[3-гидроксипутан-2-ил]окси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид;

Цис Изомер 1; 3-[(3-гидроксипутан-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид;

Цис Изомер 2; 3-[(3-гидроксипутан-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид;

Цис Изомер 1; 3-[(3-гидроксипутан-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид;

Цис Изомер 2; 3-[(3-гидроксипутан-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид.

Еще более предпочтительным соединением является

Цис Изомер 1; 3-(5-

хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[3-гидроксипутан-2-ил]окси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид.

Следует понимать, что настоящее изобретение также относится к любой комбинации предпочтительных вариантов осуществления, описанных выше.

Синтез соединений общей формулы (I)/(Ia) настоящего изобретения.

Соединения общей формулы (I) со значениями R¹-R³ и А согласно определению для общей формулы (I) можно синтезировать в соответствии с общей методикой, изображенной на схеме 1, исходя из синтонов формулы (II) или (IV) соответственно.

По аналогии, соединения общей формулы (Ia) со значениями R¹-R³ и А согласно определению для общей формулы (Ia), можно синтезировать в соответствии с общей методикой, изображенной на схеме 1, исходя из синтонов формулы (II) или (IVa) соответственно. Промежуточные соединения, изображенные

на схемах 2 и 3, содержащие сложноэфирный фрагмент $-C(O)OR'$, называются сложным метиловым, этиловым или пропиловым эфиром, соответственно (R' : метил, этил, пропил).

Карбоновую кислоту формулы (II) можно подвергать реакции с амином формулы (III) способами, известными специалистам в данной области техники, с получением соединений общей формулы (I).

Реакция протекает, поскольку, например, карбоновую кислоту формулы (II) активируют реагентами, такими как дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (EDCI), N-гидроксисбензотриазол (HOBT), гексафторфосфат N-[(диметиламино)-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилиден]-N-метилметанамина (HATU) или пропилфосфоновый ангидрид (T3P). Например, реакция с HATU протекает в инертном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, дихлорметан или диметилсульфоксид, в присутствии подходящего амина формулы (III) и третичного амина (такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин) при температурах между -30 и 60°C .

Также карбоновую кислоту формулы (II) можно превратить в соответствующий хлорангидрид карбоновой кислоты с помощью хлорангидрида неорганической кислоты (такого как пентахлорид фосфора, трихлорид фосфора или тионилхлорид), и затем в целевые соединения общей формулы (I), в пиридине или инертном растворителе (таком как N,N-диметилформамид), в присутствии подходящего амина формулы (III) и третичного амина (например, триэтиламина) при температурах между -30 и 60°C .

Полностью по аналогии, карбоновую кислоту формулы (II) можно подвергать реакции с амином формулы (IIIa) способами, известными специалистам в данной области техники, с получением соединений общей формулы (Ia).

Подобным образом, соединения общей формулы (I) можно получить из сложных пинаколовых эфиров бороновой кислоты общей формулы (IV) по реакции с бромтиазолами формулы (V) способами, известными специалистам в данной области техники, в подходящем растворителе (таком как, например, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметоксиэтан и необязательно вода) и при добавлении основания (такого как триэтиламин, калий карбонат, карбонат цезия) и смеси катализатор-лиганд, например, ацетата палладия(II)/трифенилфосфина, тетракис(трифенилфосфин)палладия(0), бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия(II) при температурах между 10 и 120°C .

По аналогии, соединения общей формулы (Ia) можно получить из сложных пинаколовых эфиров бороновой кислоты общей формулы (IVa) по реакции с бромтиазолами формулы (V).

Карбоновые кислоты общей формулы (II), например, можно получить из сложных эфиров формулы (VI) путем омыления указанных сложных эфиров в подходящем растворителе или смеси растворителей (как, например, метанол, этанол или тетрагидрофуран) при добавлении водного раствора гидроксида щелочного металла, например, гидроксида натрия или гидроксида лития, при температурах между 10 и 60°C (схема 2).

Подобным образом, карбоновые кислоты формулы (XII) можно получить из сложных эфиров формулы (X) (схема 3), а карбоновые кислоты формулы (XX) - из сложных эфиров формулы (XXI) (схема 4).

Альтернативно, карбоновые кислоты формулы (II) можно получить из нитрилов формулы (XXXIV) путем гидролиза указанных нитрилов в подходящем растворителе или смеси растворителей (как, например, диметилсульфоксид или этанол) при добавлении водного раствора гидроксида щелочного металла, например, гидроксида натрия, при температурах между 80 и 130°C (схема 5).

Соединения общей формулы (VI) можно получить из сложных пинаколовых эфиров бороновой кислоты общей формулы (IX) по реакции с бромтиазолами общей формулы (V) (схема 2), аналогично синтезу соединений формулы (I) из соединений формулы (IV).

Подобным образом, соединения формулы (VII) можно получить из сложных пинаколовых эфиров бороновой кислоты формулы (VIII) и бромтиазолов формулы (V) (схема 2).

Альтернативно, соединения общей формулы (VI) можно получить из фенолов общей формулы (VII) по реакции с электрофилами R^2-LG (LG : уходящая группа) общей формулы (XXIV) (схема 2) способами, известными специалистам в данной области техники, в подходящем растворителе (таком как, например, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, диметилсульфоксид) в присутствии основания (как, например, карбонат калия и карбонат цезия) при температурах между 10 и 120°C .

Подходящая уходящая группа может включать, например, хлор, бром, йод, метансульфонилокси, и-толуолсульфонилокси, трифторметансульфонилокси или нафтагторбутансульфонилокси.

Кроме того, фенолы общей формулы (VII) можно подвергнуть реакции со спиртами R^2-LG (LG : OH) с получением соединений общей формулы (VI) (схема 2) способами, известными специалистам в данной области техники, в подходящем растворителе (таком как, например, дихлорметан или тетрагидрофуран) в присутствии трифенилфосфина и диизопропилазодикарбоксилата при температурах между -20 и 40°C .

Альтернативно, соединения общей формулы (VI) можно получить из фенолов общей формулы (VII) по реакции с оксиранами общей формулы (XXV) (схема 2) в качестве электрофилов (где R'' , R''' независимо могут представлять собой H или C_1 - C_4 -алкил) способами, известными специалистам в данной области техники, в подходящем растворителе (таком как, например, N,N-диметилформамид, ацетонитрил или диметилсульфоксид) в присутствии основания (как, например, карбонат калия или карбонат цезия) при температурах между 10 и 120°C .

Подобным образом, как описано выше, соединения формулы (X) можно получить из сложного эфира 3-бром-5-гидроксibenзойной кислоты формулы (XXVI) и соединений формулы (XXIV) или формулы (XXV), соответственно (схема 2).

Кроме того, соединения формулы (VI) также можно получить из арилбромидов общей формулы (XXVIII) по реакции с гетероароматическим спиртом формулы (XXIV) (LG: OH, R²: 5-10-членная гетероароматическая система) способами, известными специалистам в данной области техники, в подходящем растворителе (таком как, например, N-метил-2-пирролидинон) в присутствии основания (как, например, карбонат калия или карбонат цезия) и хлорида меди(I) при нагревании реакционной смеси в микроволновой печи, при температурах между 100 и 220°C (схема 2).

После обработки реакционной смеси и очистки может произойти так, что следуя описанной методике вместо упомянутого ранее сложного эфира формулы (VI) получают карбоновую кислоту общей формулы (II).

Соединения общей формулы (XXXIV) можно получить из арилфторидов формулы (XXXII) по реакции со спиртами R₂-OH общей формулы (XXXIII) (схема 5) способами, известными специалистам в данной области техники, в подходящем растворителе (таком как, например, N,N-диметилформамид) в присутствии основания (например, гидрида натрия) при температурах между 10 и 80°C.

Соединения общей формулы (XXXII) можно получить из сложных pinaколовых эфиров бороновой кислоты общей формулы (XXXI) по реакции с бромтиазолами формулы (V) (схема 5), аналогично синтезу соединений формулы (I) из соединений формулы (IV).

Соединения общей формулы (IV) можно получить из арилбромидов общей формулы (XI) по реакции с бис-(пинаколато)дибораном (схема 3) в подходящем растворителе (таком как, например, 1,4-диоксан) в присутствии ацетата калия и катализатора (как, например, комплекс дихлорид 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) - дихлорметан или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II)) при температурах между 60 и 100°C.

По аналогии, соединения общей формулы (IVa) можно получить из арилбромидов общей формулы (XIa).

Подобным образом, соединения формулы (IX) можно получить из арилбромидов общей формулы (X), равно как и соединения общей формулы (VIII) можно получить из сложных эфиров 3-бром-5-гидроксibenзойной кислоты формулы (XXVI) (схема 2).

Подобным образом, соединения общей формулы (XXXI) можно получить из арилбромидов общей формулы (XXX) (схема 5).

Соединения общей формулы (XI) можно получить из карбоновых кислот общей формулы (XII) по реакции с аминами общей формулы (III) (схема 3), аналогично синтезу соединений формулы (I) из карбоновых кислот формулы (II) и аминов формулы (III).

По аналогии, соединения общей формулы (XIa) можно получить из карбоновых кислот общей формулы (XII) по реакции с аминами общей формулы (IIIa).

Соединения общей формулы (XXVIII) можно получить из арилбромидов общей формулы (XXVII) по реакции с тиазолами формулы (XXIX) (Met: например, трибутилстаннанил) способами, известными специалистам в данной области техники, в подходящем растворителе (таком как, например, N,N-диметилформамид) и при добавлении основания (как, например, карбонат калия или карбонат цезия) и смеси катализатор-лиганд (например, ацетата палладия(II)/трифенилфосфина, тетра-кис(трифенилфосфин)палладия(0)) при температурах между 40 и 120°C (схема 2).

Амины общей формулы (IIIa) можно получить из сульфинамидов общей формулы (XIII) или (XIV) способами, известными специалистам в данной области техники, в подходящем растворителе (таком как, например, метанол, 2-пропанол, диэтиловый эфир) и при добавлении кислоты (как, например, хлористоводородная кислота) с подходящими концентрациями (например, 4 M в диоксане, 3 M в 2-пропанол, 2 M в диэтиловом эфире, 12 M в воде) при температурах между 0 и 40°C (схема 4). Амины общей формулы (IIIa) можно получить в виде моно-, бис- или трис-соли (как, например, гидрохлорид/дигидрохлорид). Альтернативно, соль амина можно превратить в свободное основание способами, известными специалистам в данной области техники.

Амины общих формул (III) и (IIIa) можно применять в виде свободных оснований или солей неопределенного стехиометрического состава в соответствии с, но не ограничиваясь, способами синтеза, раскрытыми в данном изобретении, с получением соединений общей формулы (I)/(Ia) и общей формулы (XI)/(XIa).

Сульфинамиды общей формулы (XIII) можно получить из кетонов общей формулы (XVII), которые превращают *in situ* в сульфинимиды общей формулы (XV) способами, известными специалистам в данной области техники, в подходящем растворителе (таком как, например, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран) и при добавлении этилата титана(IV) и (S)-2-трет-бутилсульфинамида при температурах между 10 и 80°C. Сульфинимиды (XV) можно непосредственно превратить в сульфинамиды формулы (XIII) способами, известными специалистам в данной области техники, в подходящем растворителе (таком как, например, тетрагидрофуран) и добавляя L-селектрид при температурах между -80 и -70°C (схема 4).

Сульфинамиды общей формулы (XIV) можно получить из альдегидов общей формулы (XVIII), ко-

которые превращают в сульфенимиды общей формулы (XVI) способами, известными специалистам в данной области техники, в подходящем растворителе (таком как, например, дихлорэтан) и при добавлении сульфата меди(II) и (R)-2-трет-бутилсульфинамида при температурах между 10 и 80°C. Сульфенимиды (XVI) можно превратить в сульфинамиды формулы (XIV) способами, известными специалистам в данной области техники, в подходящем растворителе (таком как, например, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир) и добавляя реактив Гриньяра R^3MgX (X: Cl, Br) при температурах между -70 и -20°C (схема 4).

Амины, которые имеют стереохимию, противоположную стереохимии, описанной для аминов общей формулы (IIIa), можно синтезировать путем, аналогичным описанному для аминов (IIIa), исходя из кетона (XVII) и используя (R)-2-трет-бутилсульфинамид взамен (S)-2-трет-бутилсульфинамида.

Аналогичным образом, продукты можно получить, исходя из альдегида (XVIII) и используя (S)-2-трет-бутилсульфинамид взамен (R)-2-трет-бутилсульфинамида.

Кетоны общей формулы (XVII) можно получить из амидов Вайнреба общей формулы (XIX) способами, известными специалистам в данной области техники, в подходящем растворителе (таком как, например, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, трет-бутилметилэтиловый эфир или толуол) и добавляя реактив Гриньяра R^3MgX (X: Cl, Br, I) при температурах между -20 и 0°C (схема 4).

Подобным образом, кетоны общей формулы (XVII) можно получить из нитрилов общей формулы (XXII) и реактива Гриньяра R^3MgX (X: Cl, Br, I).

Кроме того, кетоны общей формулы (XVII) можно получить из галогенидов общей формулы (XXIII) (Hal: Cl, Br) способами, известными специалистам в данной области техники, в подходящем растворителе (таком как, например, N,N-диметилформамид), добавляя трибутил(1-этоксивинил)олово и катализатор (как, например, дихлорбис-(трифенилфосфин)палладий(II)) при температурах между 40 и 100°C, и затем расщепляя промежуточное соединение - енольный эфир в кислых условиях (таких как, например, водная хлористоводородная кислота), в подходящем растворителе (как, например, тетрагидрофуран) при температурах между 10 и 40°C (схема 4).

Амиды Вайнреба общей формулы (XIX) можно получить из карбоновых кислот общей формулы (XX) и N-метоксиметанамина путем, аналогичным описанному для амидов формулы (I) из карбоновых кислот формулы (II).

Альдегиды общей формулы (XVIII) можно получить из амидов формулы (XIX) с помощью способов восстановления, которые известны специалистам в данной области техники, в подходящем растворителе (таком как, например, тетрагидрофуран) и с добавлением восстановителя (как, например, алюмогидрид лития) при температурах между -80 и -70°C (схема 4).

Бромтиазолы общей формулы (V) можно получить из аминотиазолов формулы (XXXV) способами, известными специалистам в данной области техники, в подходящей реакционной среде (как, например, водная бромистоводородная кислота/нитрит натрия, бромид меди(II)/трет-бутилнитрит) в ацетонитриле или N,N-диметилформамиде при температурах между 0 и 40°C (схема 4).

Кроме того, соединения общих формул Ia, IIIa, IVa и XIa можно получить непосредственно из их рацемических, соответственно диастереоизомерных смесей - соединений общих формул I, III, IV и XI - путем разделения указанных смесей, используя способы, известные специалисту в данной области техники (как, например, препаративная хиральная ВЭЖХ).

Схема 1

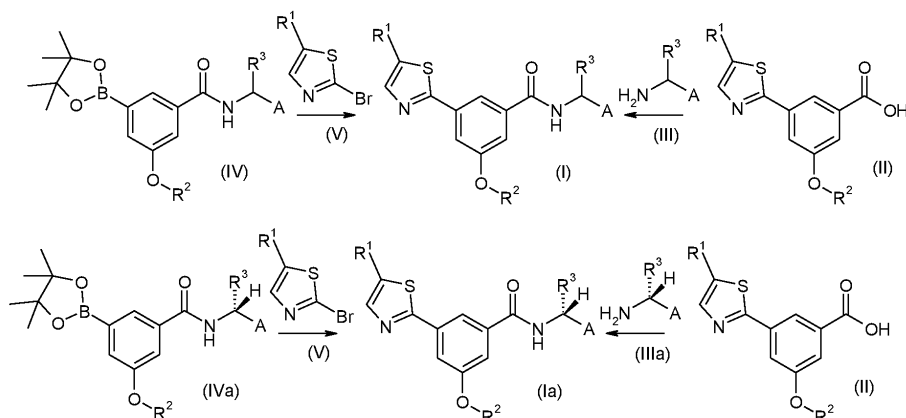


Схема 2

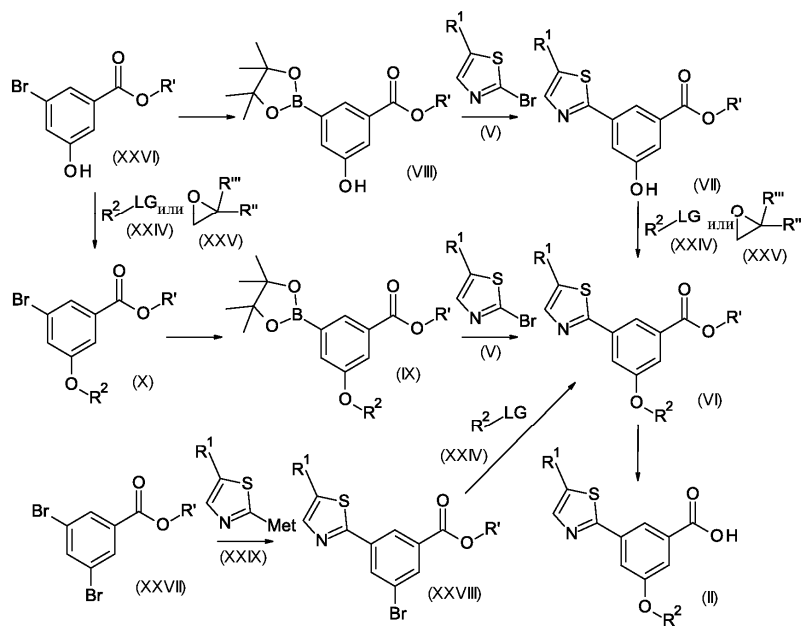


Схема 3

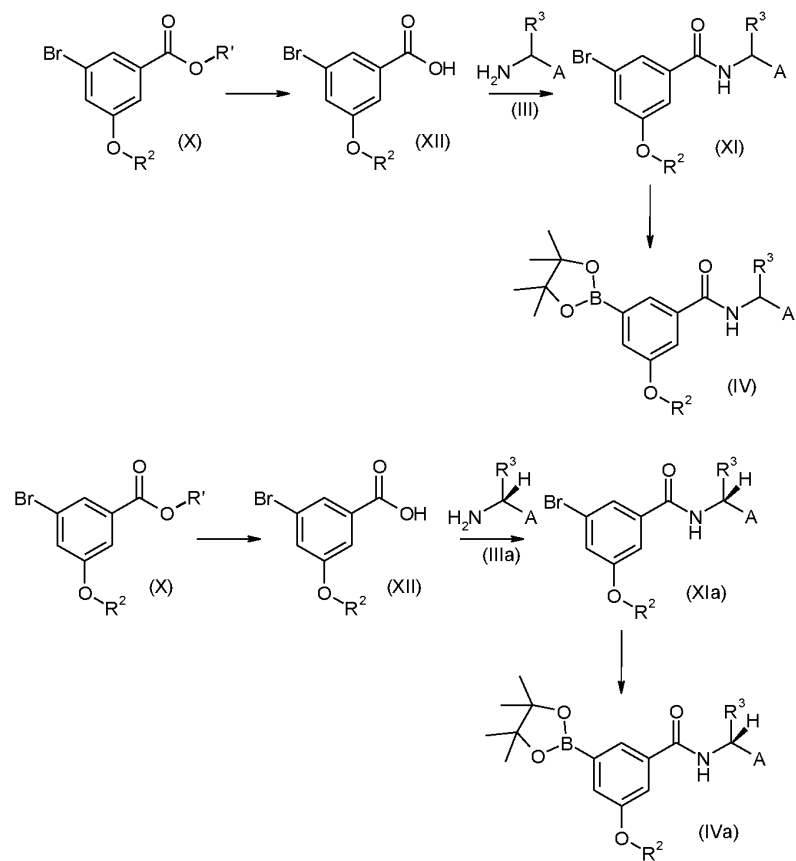


Схема 4

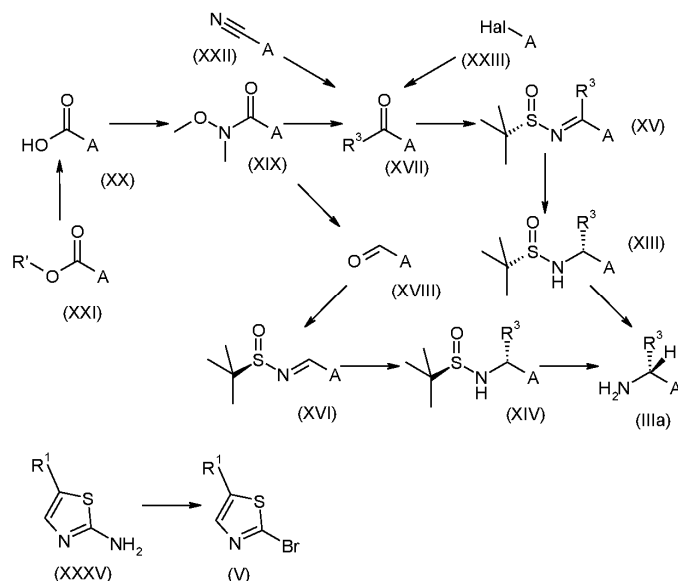
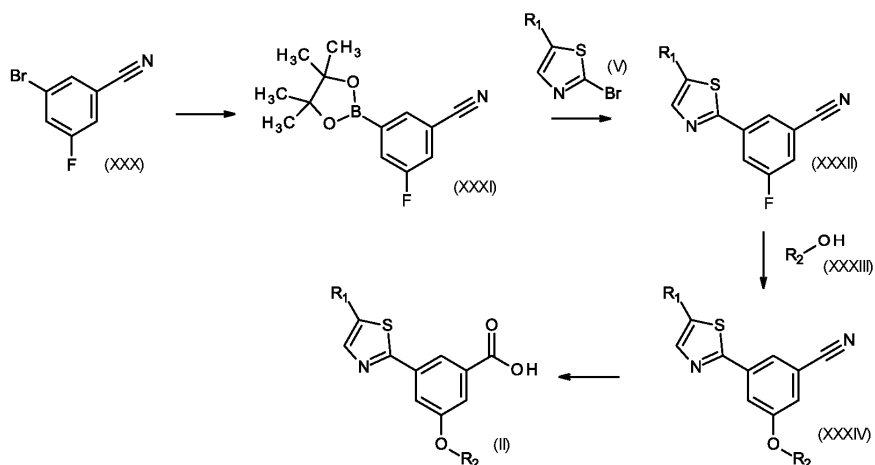


Схема 5



Экспериментальный раздел

Иллюстративные тестовые эксперименты, описанные в данном документе, служат для иллюстрации настоящего изобретения и изобретение не ограничено приведенными примерами.

В приведенной ниже таблице перечислены сокращения, используемые в данном параграфе и в разделе "Примеры".

Сокращение	Значение
Cs ₂ CO ₃	Карбонат цезия
Cu(I)Cl	Хлорид меди(I)
прибл.	Приблизительно
DCE	1,2-Дихлорэтан
ДХМ	Дихлорметан
DIAD	Диизопропил азодикарбоксилат
DIPEA	N-Этил-N-изопропилпропан-2-амин
DIAD	Диизопропил азодикарбоксилат
DMA	Диметилацетамид
DMAP	N,N-Диметилпиридин-4-амин
ДМФА	N,N-Диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
ЦП	Целевой продукт
ЭА	Этилацетат
EEDQ	N-Этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
ч	Час(-ы)

NATU	Гексафторфосфат N-[(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5- b]пиридин-3-илокси)метиле]N-метилметанамина
HBr	Бромоводород
HCl	Хлористоводородная кислота
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
IPA	2-Пропанол
IPC	Междооперационная проверка
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
KOtBu	2-Метилпропан-2-олят калия
ЖХ-МС	Жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
ЖХМС	Жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
LiOH	Гидроксид лития
M	Молярная
μW	Микроволновый
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
MgSO ₄	Сульфат магния
мин	Минута(-ы)
н.	Нормальная
NaBH ₄	Тетрагидроборат натрия
Na ₂ CO ₃	Карбонат натрия
NaH	Гидрид натрия
NaHCO ₃	Бикарбонат натрия
NaI	Йодид натрия
NaOH	Гидроксид натрия
Na ₂ SO ₄	Сульфат натрия
NH ₄ Cl	Хлорида аммония
NMP	N-Метил-2-пирролидинон
ЯМР	Ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Pd(dppf)Cl ₂ · C H ₂ Cl ₂	Комплекс дихлорид 1,1'- бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) - дихлорметан
PPh ₃	Трифенилфосфин
м. д.	Миллионные доли
КТ	Комнатная температура
в. у.	Время удержания
В. у.	Время удержания
насыщ.	Насыщенный
ИВ	Исходное вещество
STAB	Триацетоксиборгидрид натрия
ТЗР	Пропилфосфоновый ангидрид
TBAI	Йодид тетра-N-бутиламмония
TBME	Трет-бутилметилэфир
TEA	Триэтиламин
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
TMS-Br	Триметилсилилбромид

Методы анализа.

ЖХ-МС, метод А: рутинный высокоскоростной анализ

Колонка	Supelco Ascentis Express 2.1 x 30 мм, 2.7 мкм	
Доступно на	MS14, MS17, MS18 и MS19	
Темп. колонки	40°C	
Подвижная фаза	А, Вода + 0.1% Муравьиной кислоты В, Ацетонитрил + 0.1% Муравьиной кислоты	
Градиент	Время (мин)	% органического компонента
	0	5
	1.5	100
	1.6	100
	1.61	5
Скорость потока	1 мл/мин	
Объем вводимой пробы	3 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
PDA Спектр	Диапазон: 210-420 нм, шаг: 1 нм (He MS14, имеет детектор одной длины волны)	
MSD Настройки сигнала	Сканирование положит. (Shimadzu): 100-1000 Сканирование положит. (MS14): 130-850	

ЖХ-МС, метод В: рутинный высокоскоростной анализ

Колонка	Waters Atlantis dC18 2.1 x 50 мм, 3 мкм	
Доступно на	MS11, MS14, MS17, MS18 и MS19	
Темп. колонки	40°C	
Подвижная фаза	А, Вода + 0.1% Муравьиной кислоты В, Ацетонитрил + 0.1% Муравьиной кислоты	
Градиент	Время (мин)	% органического компонента
	0.00	5
	2.50	100
	2.70	100
	2.71	5
	3.50	5
Скорость потока	1 мл/мин	
Объем вводимой пробы	3 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
PDA Спектр	Диапазон: 210-420 нм, шаг: 1 нм (He MS14, имеет детектор одной длины волны)	
MSD Настройки сигнала	Сканирование положит. (Shimadzu): 100-1000 Сканирование положит. (MS14): 130-850	

ЖХ-МС, метод С: рутинный высокоскоростной анализ при высоком pH

Система высокого разрешения анализа при высоком pH		
Колонка	Phenomenex Gemini-NX C18 2.0 x 50 мм, 3 мкм	
Доступно на	MS10	
Темп. колонки	40°C	
Подвижная фаза	А, 2 mM бикарбонат амм., забуференный до pH10 В, Ацетонитрил	
Градиент	Время (мин)	% органического компонента
	0.00	1
	1.80	100
	2.10	100
	2.30	1
	3.50	1
Скорость потока	1 мл/мин	
Объем вводимой пробы	3 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
PDA Спектр	Диапазон: 210-420 нм, шаг: 1 нм	
MSD Настройки сигнала	Сканирование положит.: 150-850	

ЖХ-МС, аналитический метод D:

Колонка	Waters Atlantis dC18 2.1 x 100 мм, 3 мкм	
Доступно на	MS11, MS17, MS18 и MS19	
Темп. колонки	40°C	
Подвижная фаза	А, Вода + 0.1% Муравьиной кислоты В, Ацетонитрил + 0.1% Муравьиной кислоты	
Градиент	Время (мин)	% органического компонента
	0.00	5
	5.00	100
	5.40	100
	5.42	5
	7.00	5
Скорость потока	0.6 мл/мин	
Объем вводимой пробы	3 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
PDA Спектр	Диапазон: 210-420 нм, шаг: 1 нм	
MSD Настройки сигнала	Сканирование положит.: 100-1000	

ЖХ-МС, аналитический метод Е: высокое pH

Колонка	Phenomenex Gemini –NX C18 колонка 2.0 x100 мм, 3 мкм	
Доступно на	MS10	
Темп. колонки	40°C	
Подвижная фаза	А, 2 mM бикарбонат амм., забуференный до pH10	
	В, Ацетонитрил	
Градиент	Время (мин)	% органического компонента
	0.00	5
	5.50	100
	5.90	100
	5.92	5
	7.00	5
Скорость потока	0.5 мл/мин	
Объем вводимой пробы	3 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
PDA Спектр	Диапазон: 210-420 нм, шаг: 1 нм	
MSD Настройки сигнала	Сканирование положит.: 100-1000	

ЖХ-МС, аналитический метод F

Колонка	Phenomenex Kinetix-XB C18 2.1 x 100 мм, 1.7 мкм	
Доступно на	MSQ1	
Темп. колонки	40°C	
Подвижная фаза	А, Вода + 0.1% Муравьиной кислоты В, Ацетонитрил + 0.1% Муравьиной кислоты	
Градиент	Время (мин)	% органического компонента
	0.00	5
	5.30	100
	5.80	100
	5.82	5
	7.00	5
Скорость потока	0.6 мл/мин	
Объем вводимой пробы	1 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	
PDA Спектр	Диапазон: 200-400 нм, шаг: 1 нм	
MSD Настройки сигнала	Сканирование положит.: 150-850	

Аналитическая ЖХМС, метод 1, низкое pH:

Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; DAD сканирование: 210-400 нм.

Аналитическая ЖХМС, метод 2, высокое pH:

Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элю-

ент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; DAD сканирование: 210-400 нм.

Методы хирального анализа:

Метод	Тип колонки	Скорость потока (мл/мин)	Длина волны детектора (нм)	Изократические условия
1	Amy-C (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм)	4	210-400	20:80 MeOH/CO ₂
2	Lux C3 (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм)	4	210-400	2:8 MeOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. NH ₃)
3	Lux C4 (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм)	4	210-400	25:75 MeOH/CO ₂
4	Lux C4 (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм)	1	210-400	50:50 Гептан/IPA (DEA добавлен в качестве модификатора)
5	Amy-C (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм)	4	210-400	25:75 EtOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. NH ₃)
6	Lux C1 (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм)	4	210-280	3:7 MeOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. DEA)
7	Amy-C (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм)	21	210-400	25:75 MeOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. NH ₃)
8	Amy-C (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм)	4	210-400	40:60 EtOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. NH ₃)
9	Amy-C (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм)	1	254	60:40 Гептан/IPA (0.1 об.%/об. NH ₃)
10	Amy-C (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм)	4	210-400	35:65 MeOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. NH ₃)
11	Lux C1 (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм)	1	220	70:30 Гептан/EtOH (0.1 об.%/об. DEA)
12	Lux C1 (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм)	1	220	40:60 Гептан/EtOH (0.1 об.%/об. DEA)
13	Amy-C (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм)	4	210-400	30:70 MeOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. NH ₃)
14	Amy-C (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм)	4	210-400	20:80 MeOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. NH ₃)
15	Amy-C (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм)	4	210-400	25:75 MeOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. NH ₃)
16	Amy-C (4.6 мм x 250 мм, 5 мкм)	4	210-400	От 10:90 до 50:50 MeOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. NH ₃)

Методы аналитической хиральной ВЭЖХ.

Метод А:

Прибор: Agilent HPLC 1260; Колонка: Chiralpak IE 3 мк 100×4,6 мм; элюент А: трет-бутилметилэфир + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 95% А + 5% В; поток 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 325 нм.

Метод В:

Прибор: Agilent 1260, СКФХ-модуль Аура; колонка: Chiralpak IF 5 мкм 100×4.6 мм; элюент А: СО₂, элюент В: этанол; изократический режим: 16% В; поток 4.0 мл/мин; температура: 37.5°C; BPR: 100 бар; MWD @ 254 нм.

Метод С:

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IC 3 мк 100×4,6 мм; элюент А: гексан; элюент В: 2-пропанол; изократический режим: 70% А+30% В; поток 1.0 мл/мин; температура: 25°C; DAD @ 254 нм.

Метод D:

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IC 3 мк 100×4,6 мм; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 80% А+20% В; поток 1.0 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм.

Метод E:

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IC 3 мк 100×4,6 мм; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 50% А+50% В; поток 1.4 мл/мин; температура: 25°C; DAD 254 нм.

Метод F:

Прибор: Agilent 1260, Аура СКФХ-модуль; колонка: LUNA HILIC 5 мкм 100×4.6 мм; элюент А: СО₂, элюент В: метанол + 0.2 об.% диэтиламина (99%); изократический режим: 20% В; поток 4.0 мл/мин; температура: 37.5°C; BPR: 100 бар; MWD @ 254 нм.

Метод G:

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IF 3 мк 100×4.6 мм; элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил; изократический режим: 70% А + 30% В; поток 1.4 мл/мин; температура: 25°C; MWD @ 220 нм.

Методы очистки.

Хроматографическая система Biotage Isolera™ с использованием предварительно заправленных силикагелем и предварительно заправленных модифицированных силикагелем картриджей.

Препаративная ВЭЖХ, метод А: высокое pH

Колонка	Waters Xbridge C18 30 x 100 мм, 10 мкм	
Доступно на	Gilson 3 и Gilson5	
Темп. колонки	Комнатная температура	
Подвижная фаза	А, Вода+ 0.2% Гидроксида аммония В, Ацетонитрил + 0.2% Гидроксида аммония	
Градиент	Время (мин)	% органического компонента
	0	5
	2.5	5
	16.05	95
	18.2	95
	19.1	5
	20	5
Скорость потока	40 мл/мин	
Объем вводимой пробы	1500 мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	

Препаративная ВЭЖХ, метод В: низкое pH

Колонка	Waters Sunfire C18 30 x 100 мм, 10 мкм	
Доступно на	Waters02	
Темп. колонки	Комнатная температура	
Подвижная фаза	А, Вода + 0.1% Муравьиной кислоты В, Ацетонитрил + 0.1% Муравьиной кислоты	
Градиент	Время (мин)	% органического компонента
	0	5
	2	5
	2.5	10
	14.5	100
	15.5	100
	16	5
	17	5
Скорость потока	40 мл/мин	
Объем вводимой пробы	1500мкл	
Детектирование		
Сигнал	УФ 215	

Методы препаративной ВЭЖХ.

Препаративная ВЭЖХ, метод 1:

Система: Waters autopurification system: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; Колонка: XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм; Растворитель: А=H₂O + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), В=ацетонитрил; Градиент: 0-8 мин 10-100% В, 8-10 мин 100% В; Поток: 50 мл/мин; температура: комнатная темп.; Раствор: Макс. 250 мг/макс. 2.5 мл ДМСО или ДМФА; Инжекция: 1×2.5 мл; детектирование: диапазон сканирования DAD 210-400 нм; MS ESI+, ESI-, диапазон сканирования 160-1000 m/z.

Препаративная ВЭЖХ, метод 2:

Система: Waters autopurification system: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; Колонка: XBrigde C18 5 мкм 100×30 мм; Растворитель: А=H₂O + 0.1 об.% аммиака (99%), В=Ацетонитрил; Градиент: 0-8 мин 10-100% В, 8-10 мин 100% В; Поток: 50 мл/мин; температура: комнатная темп.; Раствор: Макс. 250 мг/макс. 2.5 мл ДМСО или ДМФА; Инжекция: 1×2.5 мл; детектирование: диапазон сканирования DAD 210-400 нм; MS ESI+, ESI-, диапазон сканирования 160-1000 m/z.

Методы хиральной очистки:

Метод	Тип колонки	Скорость потока (мл/мин)	Длина волны детектора (нм)	Изократические условия
1	Amy-C (20 мм x 250 мм, 5 мкм)	50	210	20:80 MeOH/CO ₂
2	Lux C3 (21.2 мм x 250 мм, 5 мкм)	50	210	20:80 MeOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. NH ₃)
3	Lux C4 (20 мм x 250 мм, 5 мкм)	50	210	25:75 MeOH/CO ₂
4	Lux C4 (20 мм x 250 мм, 5 мкм)	21	212	50:50 Гептан/IPA (DEA добавлен в качестве модификатора)
5	Amy-C (20 мм x 250 мм, 5 мкм)	50	210	25:75 EtOH/CO ₂
6	Lux C1 (20 мм x 250 мм, 5 мкм)	50	215	25:75 MeOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. DEA)
7	Amy-C (20 мм x 250 мм, 5 мкм)	50	210	25:75 MeOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. NH ₃)
8	Amy-C (20 мм x 250 мм, 5 мкм)	50	210	40:60 EtOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. NH ₃)
9	Amy-C (20 мм x 250 мм, 5 мкм)	42	210	70:30 Гептан/IPA (0.1 об.%/об. NH ₃)
10	Amy-C (20 мм x 250 мм, 5 мкм)	50	220	35:65 MeOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. NH ₃)
11	Lux C1 (20 мм x 250 мм, 5 мкм)	21	220	70:30 Гептан/EtOH (0.1 об.%/об. DEA)
12	Lux C1 (20 мм x 250 мм, 5 мкм)	21	220	50:50 Гептан/EtOH (0.1 об.%/об. DEA)
13	Amy-C (20 мм x 250 мм, 5 мкм)	50	210	25:75 MeOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. NH ₃)
14	Amy-C (20 мм x 250 мм, 5 мкм)	50	210	15:85 MeOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. NH ₃)
15	Amy-C (20 мм x 250 мм, 5 мкм)	50	215	25:75 MeOH/CO ₂ (0.1 об.%/об. NH ₃)

Методы препаративной хиральной ВЭЖХ.

Метод А:

Прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000; колонка: Chiralpak IE 5 мк 250×30 мм; элюент А: этанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: трет-бутилметилловый эфир; изократический режим: 5% А+95% В; поток 50.0 мл/мин; УФ 325 нм.

Метод В:

Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; колонка: Chiralpak IF 5 мкм 250×30 мм; элюент А: CO₂, элюент В: этанол; изократический режим: 16% В; поток 100.0 мл/мин; температура: 40°C; BPR: 150 бар; MWD @ 254 нм.

Метод С:

Прибор: Agilent PrepВЭЖХ 1200, колонка: Chiralpak IC 5 мк 250×20 мм; элюент А: гексан; элюент В: 2-пропанол; изократический режим: 70% А+30% В; поток 15.0 мл/мин; УФ @ 254 нм.

Метод D:

Прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IC 5 мк 250×30 мм; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический ре-

жим: 80% А+20% В; поток 50.0 мл/мин; УФ 254 нм.

Метод Е:

Прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IC 5 мк 250×30 мм; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 70% А+30% В; поток 50.0 мл/мин; УФ 254 нм.

Метод F:

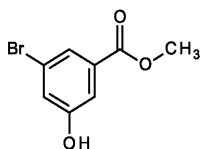
Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; колонка: LUNA HILIC 5 мкм 250×30 мм; элюент А CO₂, элюент В: метанол + 0.5 об.% аммиака (32%); изократический режим: 20% В; поток 100.0 мл/мин, температура: 40°C; BPR: 90 бар; MWD @ 254 нм.

Примеры

Присвоение названий примерам и промежуточным соединениям выполняли с использованием программного обеспечения ACD от ACD/LABS или программного обеспечения Marvin от ChemAxon.

Время реакций либо явно указано в протоколах экспериментального раздела, либо реакции проводили до завершения. За протеканием химических реакций наблюдали и их завершение оценивали с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области техники, таких как тонкослойная хроматография, например, на пластинках, покрытых силикагелем, или ЖХМС методы.

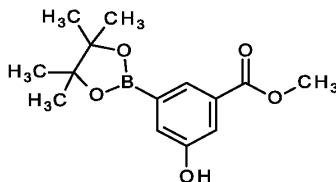
Промежуточное соединение 1: метил 3-бром-5-гидроксibenзоат



Раствор 3-бром-5-гидроксibenзойной кислоты (47.7 г, 0.22 моль) и ацетилхлорида (31.5 мл, 0.44 моль) в метаноле (500 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. ТСХ анализ указывал на полное превращение в один продукт. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 49.9 г (выход 98%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка, используемого без дополнительной очистки на следующей стадии.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.74 (t, J=1.5 Гц, 1H), 7.46 (dd, J=2.4, 1.3 Гц, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.92 (s, 3H).

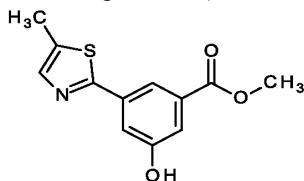
Промежуточное соединение 2: метил 3-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат



Метил 3-бром-5-гидроксibenзоат (26 г, 112.5 ммоль), бис-(пинаколато)диборан (31.4 г, 123.8 ммоль) и ацетат калия (33.1 г, 337.6 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (450 мл) и раствор дегазировали потоком азота в течение 10 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (4.6 г, 5.62 ммоль) и полученный раствор дегазировали потоком азота в течение еще 5 мин перед тем, как реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через Целит® и концентрировали в вакууме с получением коричневого твердого вещества. Сырое вещество очищали с помощью сухой флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесями 0-25% EtOAc в гептанах). Содержащие продукт фракции концентрировали, вещество взвешивали в гептане и твердое вещество собирали с помощью фильтрования с получением 30.1 г (выход 96%) указанного в заголовке соединения в виде кремового порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.04 (s, 1H), 7.60 (dd, J=2.7, 1.5 Гц, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

Промежуточное соединение 3: метил 3-гидрокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат

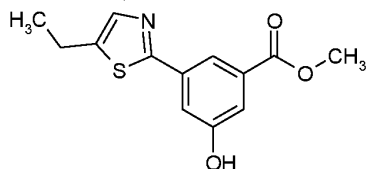


Промежуточное соединение 2 (1.0 г, 3.60 ммоль) и 2-бром-5-метил-1,3-тиазол (0.451 мл, 4.32 ммоль) растворяли в 1 М водном растворе K₂CO₃ (8.63 мл) и ТГФ (58.7 мл). Раствор дегазировали потоком азота в течение 10 мин, добавляли дихлорид [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (395.3 мг, 0.539 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 17 ч до завершения реакции

(контролировали с помощью ТСХ). Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенную органику сушили (над MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 12-80% EtOAc в гептане на 25 г предварительно заправленной колонке KP-SiO₂) с получением 359.7 мг (выход 40%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.06 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.54 (dd, J=2.5, 1.4 Гц, 1H), 7.52 (d, J=1.1 Гц, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.53 (d, J=1.1 Гц, 3H).

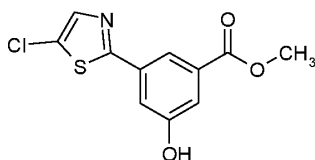
Промежуточное соединение 3A: метил 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-гидроксibenзоат



Смесь промежуточного соединения 2 (7.08 г, 25.5 ммоль), 2-хлор-5-этил-1,3-тиазола (4.51 г, 30.5 ммоль), дихлорида [1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (3.12 г, 3.82 ммоль) и K₂CO₃ (31 мл, 2.0 М, 61 ммоль) в ТГФ (420 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником до полного превращения. Растворитель упаривали при пониженном давлении, добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl и упаривали досуха при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/EtOAc) с получением 2.54 г (выход 38%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 1.26-1.32 (m, 3H), 2.89 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.87 (t, 1H) 10.24 (s, 1H).

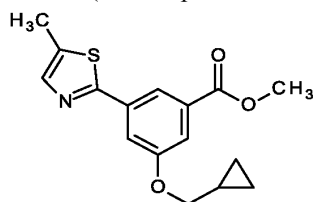
Промежуточное соединение 3B: метил 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-гидроксibenзоат



Смесь промежуточного соединения 2 (30.1 г, чистота 50%, 54.2 ммоль), 2-бром-5-хлор-1,3-тиазола (14.0 г, 70.4 ммоль), дихлорида [1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (6.63 г, 8.13 ммоль) и K₂CO₃ (65 мл, 2.0 М, 130 ммоль) в ТГФ (890 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником до полного превращения. Растворитель упаривали при пониженном давлении, добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl и упаривали досуха при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/EtOAc) с получением 5.21 г (выход 34%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 3.85-3.90 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.99 (s, 1H) 10.35 (br. s., 1H).

Промежуточное соединение 4A: метил 3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



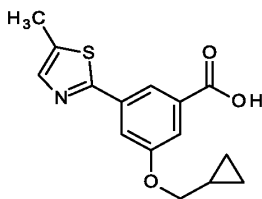
Промежуточное соединение 3 (500 мг, 2.0 ммоль), (бромметил)циклопропан (331 мкл, 3.41 ммоль) и карбонат калия (554 мг, 4.01 ммоль) перемешивали в ацетонитриле при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали (бромметил)циклопропаном (331 мкл, 3.41 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение еще 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 1-40% EtOAc в гептане на 50 г предварительно заправленной колонке HP-SiO₂) с получением 498.4 мг (выход 74%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого полукристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.10 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.59 (dd, J=2.5, 1.4 Гц, 1H), 7.51 (d, J=1.1 Гц, 1H), 3.92 (d, J=6.9 Гц, 5H), 2.52 (d, J=1.1 Гц, 3H), 1.35-1.26 (m, 1H), 0.73-0.60 (m, 2H), 0.38 (q, J=4.7 Гц, 2H).

ЖХМС (аналитический метод А): В.у.=1.48 мин, МС (ESI-положит.): m/z=304 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5A: 3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная ки-

слота

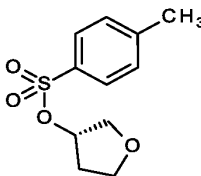


Промежуточное соединение 4A (498.4 мг, 1.48 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл). Добавляли 1 М раствор LiOH (2.2 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество 1 М раствора LiOH (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток вносили в воду (5 мл) и промывали EtOAc (2×5 мл). Водный слой подкисляли до pH 4 с помощью 1 М раствора HCl и экстрагировали ДХМ (4×10 мл). Объединенную органику сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением 389.5 мг (выход 91%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.27 (s, 1H), 7.68 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.65 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.57 (d, J=1.1 Гц, 1H), 3.94 (d, J=6.9 Гц, 2H), 2.54 (d, J=1.0 Гц, 3H), 1.28 (d, J=14.7 Гц, 1H), 0.68 (q, J=6.1 Гц, 2H), 0.39 (q, J=4.8 Гц, 2H).

ЖХ-МС (аналитический метод А) В.у.=1.32 мин, МС (ESI-положит.): m/z=290 (M+H)⁺.

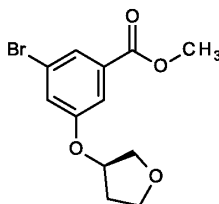
Промежуточное соединение 6B: (3S)-тетрагидрофуран-3-ил 4-метилбензолсульфонат



Раствор (3S)-тетрагидрофуран-3-ола (23.6.0 г, 268 ммоль), ТЕА (56 мл, 402 ммоль) и гидрохлорида триметиламина (2.6 г, 27 ммоль) перемешивали в ДХМ (500 мл) и охлаждали до 0°C. Порциями добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (63.8 г, 335 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. ТСХ (50% EtOAc в гептане) указывала на полное израсходование спирта. Избыток 4-метилбензолсульфонилхлорида подвергали взаимодействию с N,N-диметилэтан-1,2-диамином (8.8 мл, 80 ммоль). Сырую реакционную смесь промывали 1 М раствором HCl (2×500 мл) и органическую часть сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 64.6 г (выход 99%) указанного в заголовке соединения в виде оранжевого вязкого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.79 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.35 (d, J=8.0 Гц, 2H), 5.11 (tt, J=4.7, 2.3 Гц, 1H), 3.91-3.78 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 2H).

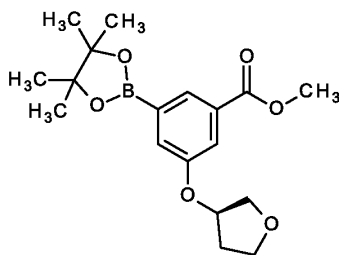
Промежуточное соединение 7: метил 3-бром-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензоат



Смесь промежуточного соединения 1 (15 г, 4.33 ммоль), промежуточного соединения 6B (20.4 г, 84.4 ммоль) и карбоната цезия (42.3 г, 129.8 ммоль) перемешивали в ацетонитриле (250 мл) при 100°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Целит®, промывали EtOAc и фильтрат упаривали. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл), промывали водой (2×200 мл), солевым раствором (100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 1-50% EtOAc в гептане на 340 г предварительно заправленной колонке HP-SiO₂) с получением 18.12 г (выход 92%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.77 (t, J=1.5 Гц, 1H), 7.44 (dd, J=2.4, 1.3 Гц, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 4.96 (ddt, J=6.2, 4.2, 2.0 Гц, 1H), 4.06-3.86 (m, 7H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H).

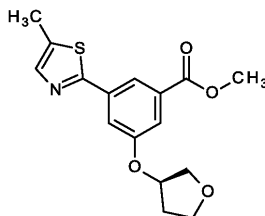
Промежуточное соединение 8: метил 3-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]окси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат



Промежуточное соединение 7 (18.1 г, 59.8 ммоль), бис-(пинаколато)диборан (16.7 г, 65.7 ммоль) и ацетат калия (17.6 г, 179.3 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (200 мл) и раствор дегазировали потоком азота в течение 10 мин. Добавляли $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2.4 г, 2.99 ммоль) и полученный раствор дегазировали потоком азота в течение еще 10 мин перед тем, как реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем фильтровали через Целит® и концентрировали в вакууме с получением коричневого твердого вещества. Сырое вещество очищали с помощью сухой флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесями 0-25% EtOAc в гептанах). Вещество дополнительно очищали путем взвешивания в гептане с получением 16.57 г (выход 80%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.06 (d, $J=1.0$ Гц, 1H), 7.61 (dd, $J=2.7, 1.5$ Гц, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 5.03 (ddt, $J=6.4, 4.4, 2.0$ Гц, 1H), 4.07-3.86 (m, 7H), 2.32-2.08 (m, 2H), 1.34 (s, 12H).

Промежуточное соединение 4B: метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензоат

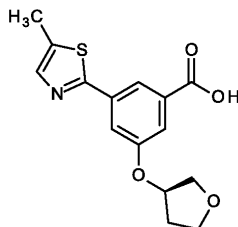


Промежуточное соединение 8 (5.2 г, 14.9 ммоль), 2-бром-5-метил-1,3-тиазол (1.87 мл, 17.9 ммоль) и карбонат цезия (12.2 г, 37.3 ммоль) растворяли в смеси 4:1 1,4-диоксан/вода (75 мл). Раствор дегазировали потоком азота в течение 10 мин. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (517.7 мг, 0.45 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенную органику сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 1-40% EtOAc в гептане на 100 г колонке KP-SiO₂) с получением 3.06 г (выход 64%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.11 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.55 (dd, $J=2.5, 1.4$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 5.07 (td, $J=4.1, 2.2$ Гц, 1H), 4.11-3.86 (m, 7H), 2.53 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.35-2.09 (m, 2H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.34 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=320$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5B: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойная кислота

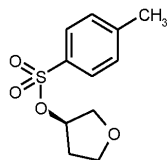


По аналогии с промежуточным соединением 5A, реакция 8 г (25.0 ммоль) промежуточного соединения 4B с 1 М раствором гидроксида лития (20 мл) давала 5.83 г (выход 76%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.30 (s, 1H), 7.69-7.56 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 4.12-3.87 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.39-2.11 (m, 2H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.16 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=305.9$ (M+H)⁺.

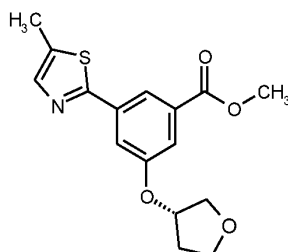
Промежуточное соединение 6C: (3R)-тетрагидрофуран-3-ил 4-метилбензолсульфонат



Раствор (3R)-тетрагидрофуран-3-ола (18.0 г, 204 ммоль), ТЕА (43 мл, 306 ммоль) и гидрохлорида триметиламина (1.95 г, 20 ммоль) перемешивали в ДХМ (625 мл) при КТ. Добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (42.8 г, 2255 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Избыток 4-метилбензолсульфонилхлорида подвергали взаимодействию с N,N-диметилэтан-1,2-диамином (26 мл, 245 ммоль). Добавляли воду и сырую реакционную смесь три раза экстрагировали ДХМ. Объединенные органические части концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 41 г (выход 83%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ [м.д.] 1.83-1.94 (m, 1H), 2.08 (dtd, $J=14.29, 8.32, 8.32, 6.08$ Гц, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.61-3.80 (m, 4H), 5.12 (ddt, $J=5.83, 3.87, 1.62, 1.62$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J=8.11$ Гц, 2H), 7.81 (d, $J=8.36$ Гц, 2H).

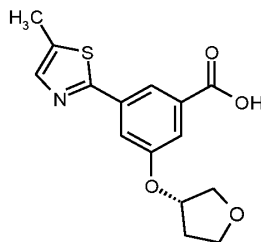
Промежуточное соединение 4C: метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензоат



Промежуточное соединение 3 (4.5 г, 18.2 ммоль), промежуточное соединение 6C (5.3 г, 21.8 ммоль) и карбонат цезия (8.9 г, 27.3 ммоль) перемешивали в ДМФА (100 мл) при 90°C в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 3.9 г (выход 67%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ [м.д.] 1.96-2.05 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.82-3.94 (m, 6H), 5.19-5.26 (m, 1H), 7.48 (dd, $J=2.41, 1.39$ Гц, 1H), 7.61 (dd, $J=2.28, 1.52$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=1.27$ Гц, 1H), 8.00 (t, $J=1.39$ Гц, 1H).

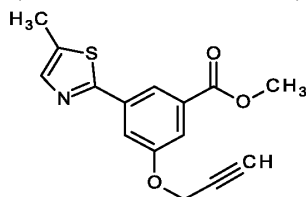
Промежуточное соединение 5C: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойная кислота



Промежуточное соединение 4C (3.9 г, 12.2 ммоль) растворяли в MeOH (200 мл). Добавляли 2 M раствор NaOH (30.5 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 дней. Реакционную смесь нейтрализовали 2н. раствором HCl, водную фазу экстрагировали ДХМ и объединенную органику концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 2.3 г (выход 62%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ [м.д.] 1.95-2.05 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 3.73-3.94 (m, 4H), 5.20 (dd, $J=5.96, 4.44$ Гц, 1H), 7.46 (dd, $J=2.41, 1.39$ Гц, 1H), 7.58 (dd, $J=2.41, 1.65$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=1.27$ Гц, 1H), 7.98 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 13.06-13.46 (m, 1H).

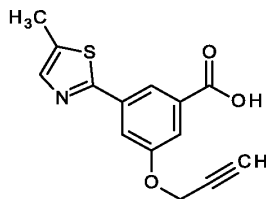
Промежуточное соединение 4D: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)бензоат



К раствору промежуточного соединения 3 (300 мг, 1.203 ммоль) в ацетоне (15 мл) добавляли K_2CO_3 (831.6 мг, 6.017 ммоль) и 3-бромпроп-1-ин (201.1 мкл, 1.805 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при нагревании с обратным холодильником, затем охлаждали до КТ и упаривали досуха. Сырое вещество вносили в ДХМ и промывали 1 М раствором NaOH (водн.) и соевым раствором. Органическую фазу упаривали досуха с получением 489 мг (выход >100%) темного желтовато-коричневого порошка. Очистка с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (на предварительно заправленной 10 г силикагелевой колонке, элюирование смесями EtOAc/гептаны О - 100%) давала 335 мг (выход 97%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого порошка.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.16 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=2.5, 1.6$ Гц, 1H), 7.66 (dd, $J=2.6, 1.4$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 4.80 (d, $J=2.4$ Гц, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.55 (t, $J=2.4$ Гц, 1H), 2.53 (d, $J=1.1$ Гц, 3H).

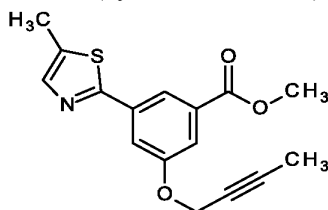
Промежуточное соединение 5D: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)бензойная кислота



По аналогии с промежуточным соединением 5A, реакция 300 мг (0.625 ммоль) промежуточного соединения 4D с 1 М раствором гидроксида лития (0.9 мл) давала 159 мг (выход 89%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 8.07-7.94 (m, 1H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.56 (dd, $J=2.4, 1.3$ Гц, 1H), 4.96 (d, $J=2.3$ Гц, 2H), 3.63 (t, $J=2.3$ Гц, 1H), 2.50 (s, 3H).

Промежуточное соединение 4E: метил 3-(бут-2-ин-1-илокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат

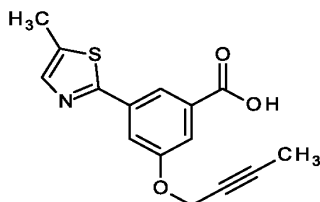


К раствору промежуточного соединения 3 (250 мг, 1.0 ммоль), растворенного в ацетоне (10 мл), добавляли K_2CO_3 (693 мг, 5.0 ммоль) и 1-бром-2-бутин (175.4 мкл, 2.0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C в запаянной трубке. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали и упаривали досуха. Остаток вносили в ДХМ и промывали водой. Органическую фазу сушили (над $MgSO_4$) и упаривали при пониженном давлении с получением 300.9 мг (выход 98%) указанного в заголовке соединения в виде желтовато-коричневого порошка.

^1H ЯМР (250 МГц, $CDCl_3$) δ [м.д.] 8.15 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.65 (dd, $J=2.5, 1.4$ Гц, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 4.75 (q, $J=2.3$ Гц, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.53 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 1.87 (t, $J=2.3$ Гц, 3H).

ЖХМС (Аналитический метод А) В.у.=1.43 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=302$ (M+H)⁺.

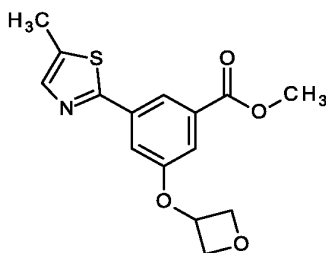
Промежуточное соединение 5E: 3-(Бут-2-ин-1-илокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



К раствору промежуточного соединения 4E (300 мг, 1.00 ммоль) в MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли 1 М раствор LiOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток вносили в воду (5 мл) и промывали EtOAc (5 мл). Водный слой подкисляли до pH 4 с помощью 1 М раствора HCl и осадок собирали вакуум-фильтрованием и сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением 245.1 мг (выход 85%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆): δ 8.00 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.65 (q, $J=1.4$ Гц, 2H), 7.54 (dd, $J=2.5, 1.3$ Гц, 1H), 4.89 (d, $J=2.4$ Гц, 2H), 1.84 (t, $J=2.3$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 4F: метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензоат

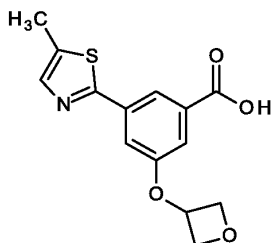


Промежуточное соединение 3 (300 мг, 1.2 ммоль), оксетан-3-ил тозилат (357 мг, 1.56 ммоль) и карбонат цезия (588 мг, 1.81 ммоль) объединяли в ацетонитриле (5 мл) и перемешивали при 100°C в запаянной трубке в течение 6 ч, затем при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через Целит®, промывая EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera (силикагель, элюирование смесями гептаны - этилацетат, от 9:1 до 2:3) с получением 163.5 мг (выход 43%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] = 8.12 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.52 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=2.5, 1.6 Гц, 1H), 7.37 (dd, J=2.5, 1.3 Гц, 1H), 5.33 (p, J=5.6 Гц, 1H), 5.07-4.98 (m, 2H), 4.78 (dd, J=7.9, 5.1 Гц, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.53 (d, J=1.1 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.29 мин, МС (ESI-положит.): m/z=309.95 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5F: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензойная кислота

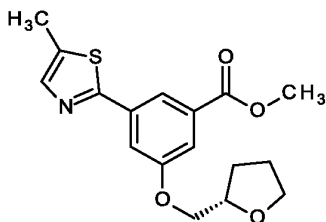


Метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензоат (163.5 мг, 0.52 ммоль) перемешивали в 1 М растворе LiOH (1 мл), ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл) в течение 1 ч. Органику удаляли при пониженном давлении и остаток вносили в воду (5 мл) и подкисляли до pH 3 с помощью 1 М раствора HCl. Полученный осадок собирали с помощью вакуум-фильтрования с получением 151.8 мг (выход 100%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] = 8.31 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.59 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.53 (dd, J=2.4, 1.7 Гц, 1H), 7.42 (dd, J=2.4, 1.3 Гц, 1H), 5.35 (p, J=5.6 Гц, 1H), 5.05 (t, J=6.9 Гц, 2H), 4.80 (dd, J=7.7, 5.1 Гц, 2H), 2.54 (d, J=1.0 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.12 мин, МС (ESI-положит.): m/z=219.95 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 4G: метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензоат

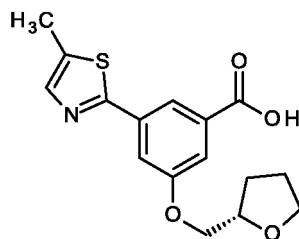


К раствору промежуточного соединения 3 (500 мг, 2.0 ммоль), (2S)-тетрагидрофуран-2-илметанола (245 мг, 2.4 ммоль) и PPh₃ (789 мг, 3.0 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли DIAD (0.6 мл, 3.0 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 18 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями 20-60% EtOAc в гептанах) с получением 550 мг (выход 50%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] 8.11 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.70 (dd, J=2.5, 1.6 Гц, 1H), 7.61 (dd, J=2.5, 1.4 Гц, 1H), 7.51 (d, J=1.2 Гц, 1H), 4.36-4.23 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.99-3.91 (m, 4H), 3.88-3.81 (m, 1H), 2.52 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 1H).

ЖХМС (аналитический метод F): В.у.=3.64 мин, МС (ESI-положит.): m/z=33 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5G: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензойная кислота

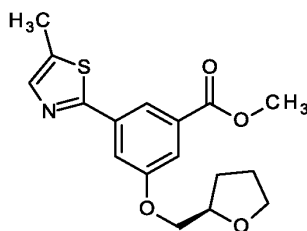


Смесь метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензоата (600 мг, 1.83 ммоль) и 1 М раствора LiOH (10 мл, 10 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь, перед тем, как добавляли 10 мл буфера (pH 6.5), нейтрализовали 1 М раствором HCl (10 мл) при 0°C. Водную фазу экстрагировали смесью CHCl₃/iPrOH (1:1, 4×5 мл) и объединенный органический слой сушили (над Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование 50% EtOAc в гептане и затем 10% MeOH в ДХМ) с получением 520 мг (выход 84%) указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] 8.24 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.15-3.77 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.13-1.66 (m, 4H).

ЖХМС (аналитический метод А): В.у.=1.22 мин, MC (ESI-положит.); m/z=391 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 4Н: метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензоат

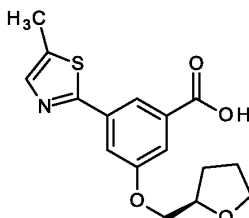


К суспензии промежуточного соединения 3 (600 мг, 2.4 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли (2R)-тетрагидрофуран-2-илметанол (295 мг, 2.9 ммоль) и трифенилфосфин (950 мг, 3.6 ммоль). При ~10°C добавляли DIAD (0.7 мл, 3.6 ммоль) и полученный раствор перемешивали при КТ в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в ТГФ (10 мл) и повторно обрабатывали (2R)-тетрагидрофуран-2-илметанолом (150 мг, 1.4 ммоль), трифенилфосфином (475 мг, 1.8 ммоль) и DIAD (0.7 мл, 3.6 ммоль), и полученный раствор перемешивали при КТ в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2×20 мл) и объединенную органику сушили (над MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 12-100% EtOAc в гептане на 55 г предварительно запечатанной колонке KP-NH SiO₂) с получением 973 мг (выход 55%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] 8.11 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.52 (d, J=1.1 Гц, 1H), 4.37-4.25 (m, 1H), 4.19-4.04 (m, 3H), 3.93 (s, 4H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 2H), 2.52 (d, J=1.0 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.39, MC (ESI-положит.); m/z=334.1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5Н: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[2-(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метокси]бензойная кислота

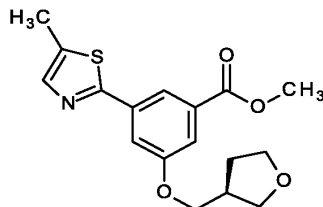


К раствору метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензоата (973 мг, чистота ~45%, 1.31 ммоль) в ТГФ (1.8 мл) и метаноле (1.3 мл) добавляли 1 М раствор LiOH (1.84 мл, 1.84 ммоль) и раствор перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления органических растворителей, разбавляли 1 М раствором NaOH (13 мл) и промывали этилацетатом (2×20 мл). Водную фазу подкисляли до pH 4 с помощью 1 М раствора HCl и полученный осадок собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением 258 мг (выход 61%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] 13.27 (s, 0.5H), 8.05-7.91 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.54-7.43 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 1H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.24 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=320$ (M+H) $^+$.

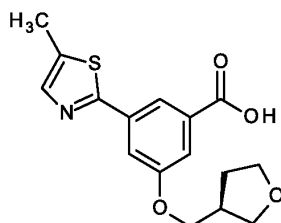
Промежуточное соединение 41: метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензоат



К суспензии промежуточного соединения 3 (300 мг, 1.2 ммоль), (3R)-тетрагидрофуран-3-илметанола (185 мг, 1.8 ммоль) и трифенилфосфина (475 мг, 1.8 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIAD (355 мкл, 1.8 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение выходных дней (~65 ч) при КТ. Реакционную смесь промывали водой (20 мл) и водный слой повторно экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенную органику сушили (над MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (силикагель, элюирование смесями гептаны-EtOAc, от 1:0 до 35:65) с получением 700 мг (выход 91%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] = 8.09 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.58 (dd, J=2.5, 1.4 Гц, 1H), 7.52 (d, J=1.2 Гц, 1H), 4.05 (dd, J=8.9, 6.5 Гц, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.96-3.88 (m, 5H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.72 (dd, J=8.9, 5.3 Гц, 1H), 2.77 (hept, J=6.8, 6.2 Гц, 1H), 2.53 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.13 (dtd, J=13.5, 8.1, 5.6 Гц, 1H), 1.76 (td, J=12.7, 6.9 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 51: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензойная кислота

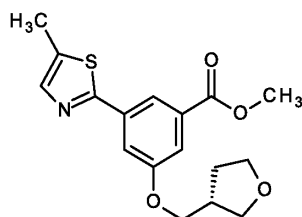


К раствору метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензоата (939 мг, 1.41 ммоль, чистота ~50%) в ТГФ (3 мл) добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия (3 мл). Реакционную смесь энергично перемешивали в течение 18 ч при КТ, добавляли дополнительную порцию 1 М водного раствора гидроксида натрия (1 мл) и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 4 ч при КТ. Реакционную смесь подкисляли до pH 3 с помощью 1 М раствора HCl и экстрагировали в EtOAc (3×30 мл), и объединенную органику промывали 1 М раствором HCl (4×20 мл). Водную фазу концентрировали (до ~20 мл) и экстрагировали ДХМ (4×20 мл). Объединенную ДХМ и EtOAc органику сушили (над MgSO_4) и концентрировали с получением 600 мг (выход 86%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] = 8.22 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (dd, J=2.4, 1.3 Гц, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 4.17-4.02 (m, 2H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.87-3.74 (m, OH), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.58 (d, J=0.8 Гц, OH), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.20 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=320$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 4J: метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]метокси]бензоат



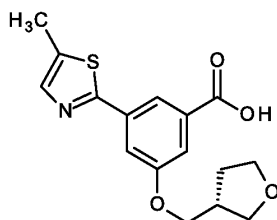
К перемешиваемому раствору PPh_3 (552 мг, 2.11 ммоль) и DIAD (415 мкл, 2.11 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли промежуточное соединение 3 (350 мг, 1.40 ммоль) и (3S)-тетрагидрофуран-3-илметанол (215 мг, 2.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток вносили в ДХМ и промывали водой, сушили (над Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением янтарного вязкого масла. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage

Isolera™ (на КР-НН силикагеле, элюирование смесями гептаны-ДХМ, от 1:0 до 7:3) с получением 566 мг (выход 40%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белой смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] = 8.08 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 5H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.46 (td, J=7.7, 2.8 Гц, 4H), 4.07-3.87 (m, 7H), 3.79 (q, J=7.7 Гц, 1H), 3.72 (dd, J=8.9, 5.3 Гц, 1H), 2.83-2.70 (m, J=7.2, 6.4 Гц, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.13 (dtd, J=13.6, 8.1, 5.6 Гц, 1H), 1.76 (dq, J=12.9, 7.1 Гц, 1H), 1.36-1.17 (m, 3H), 0.87 (t, J=7.0 Гц, 1H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.37 мин, МС (ESI-положит.) m/z=334 (M+H)⁺.

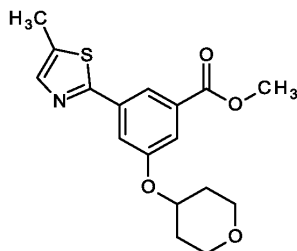
Промежуточное соединение 5J: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензойная кислота



К раствору метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензоата (566 мг, 0.80 ммоль, чистота ~50%) в ТГФ (1.2 мл) и метаноле (0.5 мл) добавляли водный 1 М раствор гидроксида лития (1.2 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и промывали EtOAc (2×6 мл). Водную фазу подкисляли до pH ~4, что приводило к осаждению белого твердого вещества. Фильтрация давала 264 мг (выход 98%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.20 мин, МС (ESI-положит.) m/z=320 (M+H)⁺.

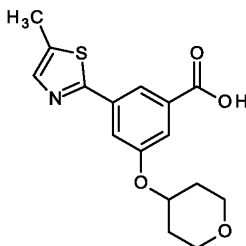
Промежуточное соединение 4K: метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-тетрагидро-2Н-пиран-4-илоксибензоат



К раствору промежуточного соединения 3 (700 мг, 2.81 ммоль), тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (0.386 мл, 3.65 ммоль) и трифенилфосфина (957 мг, 3.65 ммоль) в ТГФ (10 мл) медленно добавляли DIAD (0.724 мл, 3.65 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 19 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили (над Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии, используя силикагель (градиент: гексан/ЭА), с получением 571 мг (выход 54%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Загрязненные фракции, полученные при хроматографии, повторно очищали с использованием тех же условий с получением дополнительных 981 мг (выход 25%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.11-8.06 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.66-3.57 (m, 2H), 2.53 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H).

Промежуточное соединение 5K: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-тетрагидро-2Н-пиран-4-илоксибензойная кислота



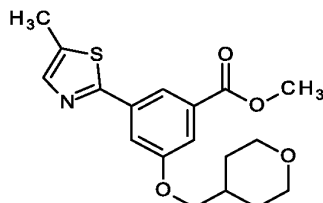
К раствору метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-тетрагидро-2Н-пиран-4-илоксибензоата (565 мг, 1.49 ммоль) в смеси ТГФ/МеОН (1:1, 6 мл) добавляли 1 М раствор LiOH (2.24 мл, 2.24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Значение pH реакционной смеси довели до ~3 с помощью 1 М раствора HCl, затем экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (5 мл), сушили (используя фазоразделитель Biotage) и концентрировали в

вакууме с получением 516 мг (выход 90%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 8.36-8.21 (m, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 4.75-4.58 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.71-3.54 (m, 2H), 2.54 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.94-1.73 (m, 2H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.16 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=320$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 4L: метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)бензоат

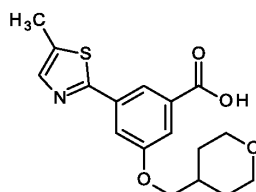


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 3 (250 мг, 1 ммоль) и 4-(бромметил)тетрагидро-2H-пирана (449 мг, 2.51 ммоль) в безводном MeCN (7 мл) добавляли дикарбонат калия (347 мг, 2.51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C, охлаждали до КТ, фильтровали через Целит® и концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество очищали с помощью хроматографии, используя силикагель (градиент: гексан/ЭА), с получением 1.0 г (выход 76%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 8.08 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.57 (dd, $J=2.5, 1.4$ Гц, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (d, $J=6.5$ Гц, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.53-2.52 (m, 3H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.45 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=348$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 5L: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)бензойная кислота

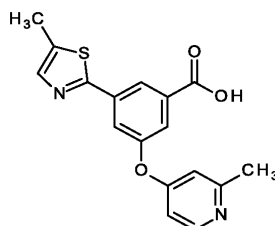


К раствору метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)бензоата (1 г, 2.88 ммоль) в ТГФ (6 мл) и MeOH (6 мл) добавляли 1 М раствор LiOH (4.3 мл) при КТ и полученный раствор перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток вносили в воду и подкисляли до pH 4 с помощью 1 М раствора HCl, что приводило к образованию осадка. Осадок собирали с помощью вакуум-фильтрования, промывали этилацетатом и сушили в вакууме с получением 179 мг (выход 16%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Фильтрат повторно экстрагировали смесью 50:50 IP А/хлороформ, объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили (над Na_2SO_4), и концентрировали с получением 302 мг (выход 27%) второй партии указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ [м.д.] 7.97 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.97 (d, $J=6.4$ Гц, 2H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 3H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 2H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.24 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=334$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 5M: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2-метилпиридин-4-ил)окси]бензойная кислота



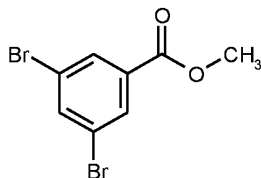
Смесь промежуточного соединения 3 (1.0 г, 3.81 ммоль), 4-фтор-2-метилпиридина (0.63 г, 5.71 ммоль) и Cs_2CO_3 (2.48 г, 7.6 ммоль) в ДМСО (10 мл) нагревали при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь обрабатывали 1 М водным раствором NaOH (5 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Раствор разбавляли водой (30 мл) и подкисляли до pH 4 с помощью 1 М водного раствора HCl. При добавлении EtOAc (40 мл) образовывался осадок, который собирали с помощью вакуум-фильтрования с получением

722 мг (выход 56%) указанного в заголовке соединения в виде оранжевого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4): δ [м.д.] = 8.39 (t, $J=1.5$ Гц, 1H), 8.35 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.77 (dd, $J=2.3, 1.4$ Гц, 1H), 7.58 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 6.98 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.93 (dd, $J=6.0, 2.5$ Гц, 1H), 2.55 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.52 (s, 3H).

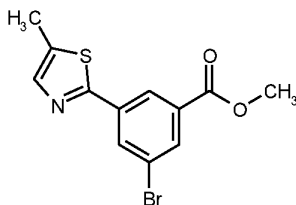
ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.96 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=327$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 9: метил 3,5-дибромбензоат



Раствор 3,5-дибромбензойной кислоты (10.5 г, 37.5 ммоль) и ацетилхлорида (6.7 мл, 93.8 ммоль) в метаноле (212 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 17 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 11.0 г (выход 99%) указанного в заголовке соединения.

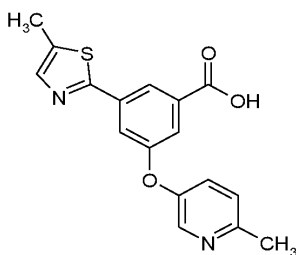
Промежуточное соединение 10: метил 3-бром-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



Промежуточное соединение 9 (3.5 г, 11.91 ммоль) и 5-метил-2-(трибутилстаннанил)-1,3-тиазол (4.62 г, 11.91 ммоль) растворяли в ДМФА (105 мл). Раствор дегазировали потоком азота в течение 10 мин, добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (550 мг, 0.476 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 1.72 г (выход 42%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 2.53 (d, $J=1.27$ Гц, 3H), 3.89-3.94 (m, 3H), 7.71 (d, $J=1.27$ Гц, 1H), 8.08-8.11 (m, 1H), 8.27 (t, $J=1.77$ Гц, 1H), 8.35 (t, $J=1.52$ Гц, 1H).

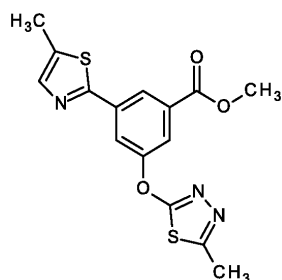
Промежуточное соединение 5N: 3-[(6-метилпиридин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



Промежуточное соединение 10 (1.29 г, 4.14 ммоль), 5-гидрокси-2-метилпиридин (903 мг, 8.28 ммоль), 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-дион (0.11 мл, 0.83 ммоль), Cu(I)Cl (165 мг, 1.65 ммоль) и Cs_2CO_3 (4.05 г, 12.4 ммоль) в NMP (51 мл) перемешивали в течение 20 мин при 220°C, используя микроволновую печь. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 1.0 г (чистота 70%, выход 52%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 7.31 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 8.08-8.16 (m, 1H), 8.31 (d, 1H).

Промежуточное соединение 40: метил 3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат

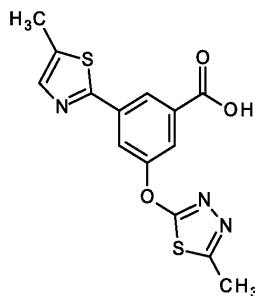


Раствор промежуточного соединения 3 (250 мг, 1.0 ммоль), 2-бром-5-метил-1,3,4-тиадиазола (270 мг, 1.5 ммоль) и карбоната цезия (654 мг, 2.0 ммоль) в ДМФА (5 мл) нагревали в запаянной трубке при 110°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между водой (10 мл) и ДХМ (10 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (10 мл) и объединенную органику сушили (над MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептаны - EtOAc, от 4:1 до 3:7). Смешанные фракции повторно очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями гептаны -EtOAc, от 1:0 до 3:7). Чистые фракции из обеих очисток объединяли и концентрировали с получением 204.9 мг (выход 59%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] = 8.39 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 8.09 (dd, $J=2.3, 1.7$ Гц, 1H), 7.98 (dd, $J=2.4, 1.4$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.54 (d, $J=1.0$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.33 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=348$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 5O: 3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота

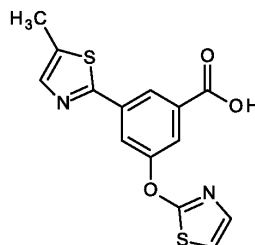


К перемешиваемому раствору метил 3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоата (204.9 мг, 0.59 ммоль) в MeOH (2.5 мл) и ТГФ (2.5 мл) добавляли 1 М раствор LiOH (2.5 мл). Спустя 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток вносили в воду (5 мл) и промывали EtOAc (5 мл). Водный слой подкисляли 1 М раствором HCl до pH ~3 с образованием белого осадка, который собирали с помощью вакуум-фильтрования с получением 128.6 мг (выход 58%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.15 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=334$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 5P: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(1,3-тиазол-2-илокси)бензойная кислота

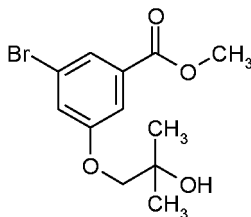


Раствор промежуточного соединения 3 (250 мг, 1.0 ммоль), 2-бромтиазола (246.7 мг, 1.5 ммоль) и карбоната цезия (654 мг, 2.0 ммоль) в ДМФА (5 мл) нагревали в запаянной трубке при 110°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь обрабатывали 1 М раствором LiOH (2 мл) и перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток вносили в воду (10 мл) и промывали EtOAc (2×10 мл). Водный слой подкисляли до pH 3 с помощью 1 М раствора HCl и реакционный раствор экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенную органику сушили (над MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением 328.3 мг (выход 86%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] = 8.26 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.86 (dd, $J=2.2, 1.4$ Гц, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.36 (d, $J=3.8$ Гц, 1H), 7.34 (d, $J=3.8$ Гц, 1H), 2.52 (s, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.23 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=319$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

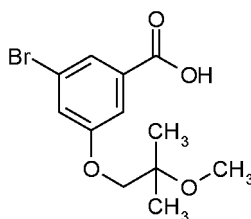
Промежуточное соединение 11: метил 3-бром-5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензоат



Смесь промежуточного соединения 1 (1.92 г, 8.33 ммоль), 2,2-диметилоксирана (3 г, 41.5 ммоль) и K_2CO_3 (2.3 г, 16.6 ммоль) в ДМСО (23 мл) перемешивали при 100°C в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали ДХМ. Органику промывали водой и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 2.1 г (выход 87%) указанного в заголовке соединения.

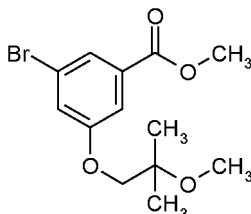
^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ [м.д.] 1.16-1.23 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.66 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.62 (t, $J=1.52$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 12: 3-бром-5-(2-метокси-2-метилпропокси)бензойная кислота



637 мг NaN (60%, 15.9 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 11 (1.92 г, 6.64 ммоль) в ТГФ (21 мл) при КТ и перемешивали в течение 30 мин перед тем, как добавляли метилиодид (1.24 мл, 19.9 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч и при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и три раза экстрагировали ДХМ. Органику концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2.9 г, выход >100%), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

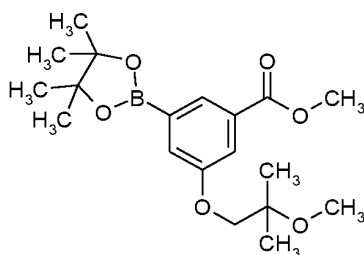
Промежуточное соединение 13: метил 3-бром-5-(2-метокси-2-метилпропокси)бензоат



Смесь сырого промежуточного соединения 12 (2.9 г) и ацетилхлорида (1.7 мл, 23.9 ммоль) в MeOH (130 мл) перемешивали при 90°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 1.66 г (выход 79% за две стадии из промежуточного соединения 11) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ [м.д.] 1.21 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 7.45 (dd, $J=2.40, 1.39$ Гц, 1H), 7.49 (t, $J=2.15$ Гц, 1H), 7.63 (t, $J=1.52$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 14Q: метил 3-(2-метокси-2-метилпропокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат

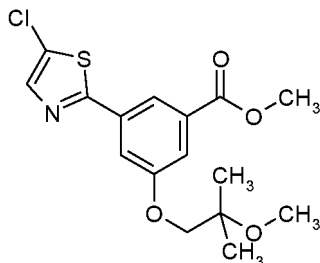


Смесь промежуточного соединения 13 (1.66 г, 5.23 ммоль), бис-(пинаколато)диборана (3.32 г, 13.08 ммоль), ацетата калия (1.8 г, 18.3 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (383 мг, 0.52 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) пере-

мешивали при 90°C в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Оставшуюся сырую реакционную смесь три раза экстрагировали ДХМ и снова концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 1.2 г (выход 63%) указанного в заголовке соединения.

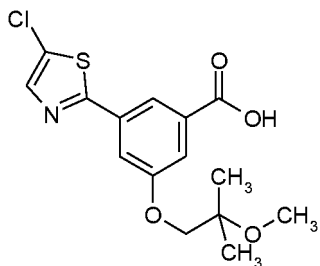
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.22 (s, 6H), 1.31 (s, 12H), 3.16 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 7.41 (d, J=2.07 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=2.64, 1.70 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H).

Промежуточное соединение 15Q: метил 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-(2-метокси-2-метилпропокси)бензоат



Промежуточное соединение 14Q (1.15 г, 3.16 ммоль), 2-бром-5-хлор-1,3-тиазол (752 мг, 3.79 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (347 мг, 0.47 ммоль) растворяли в 1 М водном растворе K₂CO₃ (7.58 мл) и ТГФ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 дней и в течение еще одного дня при 90°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, оставшееся вещество разбавляли водой и три раза экстрагировали ДХМ. Объединенную органику концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 790 мг (выход 70%) указанного в заголовке соединения.

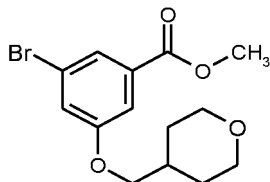
Промежуточное соединение 5Q: 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-(2-метокси-2-метилпропокси)бензойная кислота



Промежуточное соединение 15Q (790 мг, 2.22 ммоль) растворяли в MeOH (40 мл). Добавляли 2 М раствор NaOH (5.55 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали 2н. раствором HCl, водную фазу экстрагировали ДХМ и объединенную органику концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 460 мг (выход 56%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.22-1.25 (m, 6H), 3.17 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 7.57 (dd, J=2.45, 1.32 Гц, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.96-8.02 (m, 2H) 13.22-13.43 (m, 1H).

Промежуточное соединение 16: метил 3-бром-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)бензоат

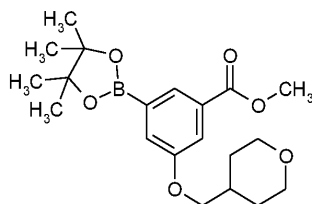


Промежуточное соединение 1 (5.1 г, 22.1 ммоль), 4-(бромметил)тетрагидро-2H-пиран (4.35 г, 24.3 ммоль) и карбонат цезия (36 г, 110 ммоль) перемешивали в ДМФА (150 мл) при 120°C в течение 22 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество (7.1 г) содержало указанное в заголовке соединения вместе с соответствующей карбоновой кислотой.

Эту смесь перемешивали в метаноле (150 мл) и ацетилхлориде (4.23 г, 53.9 ммоль) при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 6.02 г (выход 83%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.26-1.39 (m, 2H), 1.66 (dd, J=12.80, 1.90 Гц, 2H), 1.94-2.06 (m, 1H), 3.29-3.37 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 5H), 3.92 (d, J=6.34 Гц, 2H), 7.42 (dd, J=2.41, 1.39 Гц, 1H), 7.46 (t, J=2.15 Гц, 1H), 7.62 (t, J=1.52 Гц, 1H).

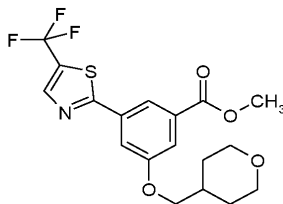
Промежуточное соединение 14R: метил 3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат



Смесь промежуточного соединения 16 (6.2 г, 18.8 ммоль), бис-(пинаколато)диборана (11.96 г, 47.1 ммоль), ацетата калия (6.47 г, 65.9 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (1.38 г, 1.88 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) перемешивали при 90°C в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Оставшуюся сырую реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 9.2 г (количественный выход) указанного в заголовке соединения.

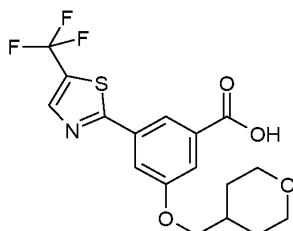
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.29-1.41 (т, 14H), 1.64-1.72 (т, 2H), 1.93-2.06 (т, 1H), 3.33 (d, $J=1.52$ Гц, 2H), 3.84-3.94 (т, 7H), 7.38 (dd, $J=2.79$, 0.76 Гц, 1H), 7.53-7.55 (т, 1H), 7.83-7.85 (т, 1H).

Промежуточное соединение 15R: метил 3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)-5-[5-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]бензоат



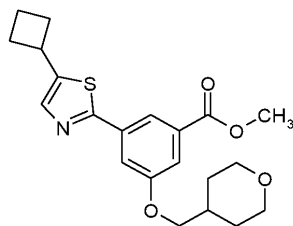
Промежуточное соединение 14R (717 мг, 1.9 ммоль), 2-бром-5-(трифторметил)-1,3-тиазол (531 мг, 2.29 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (209 мг, 0.29 ммоль) растворяли в 1 М водном растворе K_2CO_3 (4.5 мл) и ТГФ (30 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, оставшееся вещество разбавляли водой и три раза экстрагировали ДХМ. Объединенную органику концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в смеси с непрореагировавшей бороновой кислотой (300 мг).

Промежуточное соединение 5R: 3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)-5-[5-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]бензойная кислота



Промежуточное соединение 15R (300 мг, 0.75 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл). Добавляли 2 М раствор NaOH (1.87 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, нейтрализовали с помощью 2н. раствора HCl, водную фазу три раза экстрагировали ДХМ и объединенную органику концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 230 мг указанного в заголовке сырого соединения (чистота 55% согласно ЖХМС), которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 15S: метил 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)бензоат

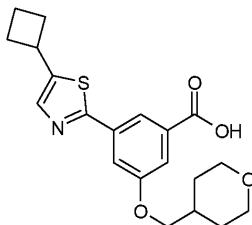


Промежуточное соединение 14R (667 мг, 1.77 ммоль), 2-хлор-5-циклобутил-1,3-тиазол (369 мг, 2.13 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (194 мг, 0.27 ммоль) растворяли в 1 М водном растворе K_2CO_3 (4.25 мл) и ТГФ (28 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали

при пониженном давлении, оставшееся вещество разбавляли водой и три раза экстрагировали ДХМ. Объединенную органику концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 180 мг (выход 26%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.33-1.43 (m, 2H), 1.70 (dd, $J=12.67$, 1.77 Гц, 2H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.15 (td, $J=9.00$, 2.53 Гц, 2H), 2.40-2.46 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 5H), 3.97 (d, $J=6.34$ Гц, 2H), 7.49 (dd, $J=2.41$, 1.39 Гц, 1H), 7.63 (dd, $J=2.28$, 1.52 Гц, 1H), 7.69 (d, $J=0.76$ Гц, 1H), 8.00 (t, $J=1.52$ Гц, 1H).

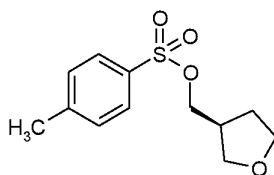
Промежуточное соединение 5S: 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)бензойная кислота



Промежуточное соединение 15S (180 мг, 0.46 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл). Добавляли 2 M раствор NaOH (1.16 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, нейтрализовали с помощью 2н. раствора HCl, и осажденное твердое вещество отфильтровывали с получением 160 мг (выход 92%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.27-1.44 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 2H), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 2H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 2H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.88 (dd, $J=11.37$, 2.78 Гц, 2H), 3.96 (d, $J=6.57$ Гц, 2H), 7.48 (dd, $J=2.40$, 1.39 Гц, 1H), 7.61 (dd, $J=2.40$, 1.64 Гц, 1H), 7.68 (d, $J=0.76$ Гц, 1H), 7.98 (t, $J=1.52$ Гц, 1H) 13.17-13.32 (m, 1H).

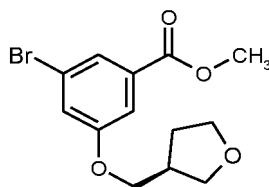
Промежуточное соединение 17A: (3S)-тетрагидрофуран-3-илметил 4-метилбензолсульфонат



Раствор (3R)-тетрагидрофуран-3-илметанола (3.0 г, 29.4 ммоль), TEA (6.1 мл, 44 ммоль) и гидрохлорида триметиламина (281 мг, 2.9 ммоль) перемешивали в ДХМ (90 мл) при КТ в течение 10 мин и охлаждали до 0°C. Добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (6.16 г, 32 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 17 ч. Смесь обрабатывали N,N-димилэтан-1,2-диамином (3.8 мл, 35 ммоль) и водой. Водный слой три раза экстрагировали ДХМ. Объединенные органические части концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 6.45 г (выход 86%) указанного в заголовке соединения.

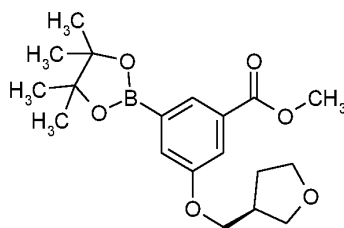
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.45 (td, $J=13.09$, 6.97 Гц, 1H), 1.79-1.96 (m, 1H), 1.83-1.83 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.27-3.36 (m, 1H), 3.48-3.68 (m, 3H), 3.88-4.01 (m, 2H), 7.49 (d, $J=7.91$ Гц, 2H), 7.75-7.84 (m, 2H).

Промежуточное соединение 18: метил 3-бром-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензоат



Промежуточное соединение 1 (4.85 г, 21 ммоль), промежуточное соединение 17A (6.45 г, 25.2 ммоль) и карбонат цезия (10.2 г, 31.5 ммоль) перемешивали в ДМФА (81 мл) при 50°C в течение 60 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения (7.47 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

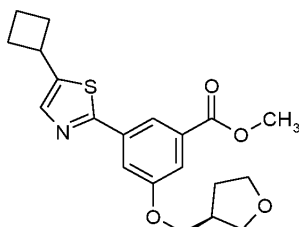
Промежуточное соединение 14T: метил 3-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат



Промежуточное соединение 18 (7.47 г, 23.7 ммоль), бис-(пинаколато)диборан (15.05 г, 59.3 ммоль), ацетат калия (8.14 г, 83 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (1.73 г, 2.37 ммоль) в 1,4-диоксане (91 мл) перемешивали при 90°C в течение 80 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Оставшуюся сырую реакционную смесь экстрагировали ДХМ, промывали водой и органическую фазу концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 9.3 г (количественный выход) указанного в заголовке соединения.

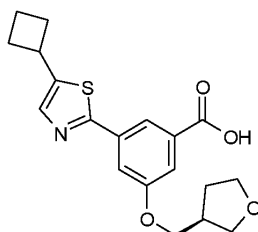
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.31 (s, 12H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H), 2.58-2.69 (m, 1H), 3.54 (dd, $J=8.59, 5.56$ Гц, 1H), 3.66 (d, $J=6.82$ Гц, 1H), 3.72-3.83 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.99 (dd, $J=19.07, 7.20$ Гц, 2H), 7.39 (dd, $J=2.78, 0.76$ Гц, 1H), 7.55 (dd, $J=2.65, 1.64$ Гц, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H).

Промежуточное соединение 15T: метил 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензоат



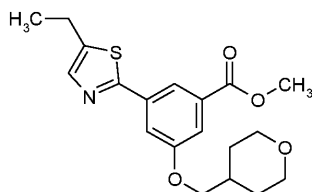
Промежуточное соединение 14T (1 г, 2.76 ммоль), 2-хлор-5-циклобутил-1,3-тиазол (623 мг, 3.59 ммоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (338 мг, 0.41 ммоль) растворяли в 1 М водном растворе K_2CO_3 (6.63 мл) и ТГФ (45 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 770 мг (выход 75%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 5T: 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензойная кислота



Промежуточное соединение 15T (770 мг, 2.06 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и ТГФ (20 мл). Добавляли 2 М раствор NaOH (4.12 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду и pH водной фазы доводили до 2 с помощью 2н. раствора HCl, экстрагировали ЭА и органику концентрировали при пониженном давлении с получением 765 мг (количественный выход) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

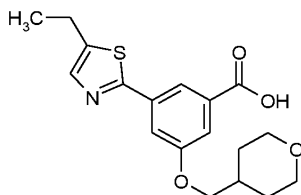
Промежуточное соединение 15U: метил 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси]бензоат



Промежуточное соединение 14R (1.05 г, 2.79 ммоль), 2-хлор-5-этил-1,3-тиазол (495 мг, 3.34 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (306 мг, 0.42 ммоль) растворяли в 1 М водном растворе K_2CO_3 (6.6 мл) и ТГФ (42 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, оставшееся вещество разбавляли водой и три раза экстра-

гировали ДХМ. Объединенную органику концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 450 мг (выход 44%) указанного в заголовке соединения.

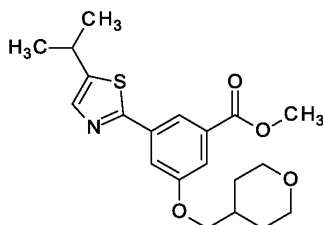
Промежуточное соединение 5U: 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензойная кислота



Промежуточное соединение 15U (450 мг, 1.25 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл). Добавляли 2 М раствор NaOH (3.1 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, нейтрализовали с помощью 2н. раствора HCl, смесь три раза экстрагировали ЭА и объединенную органику концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 50 мг (выход 12%) указанного в заголовке соединения.

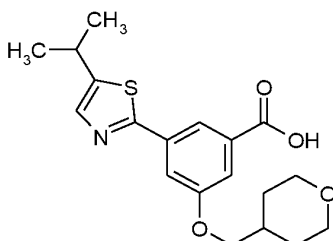
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.29 (t, $J=7.45$ Гц, 3H), 1.31-1.43 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 1H), 2.90 (d, $J=7.58$ Гц, 2H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 2H), 3.95 (d, $J=6.32$ Гц, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).

Промежуточное соединение 15V: метил 3-(5-изопропил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензоат



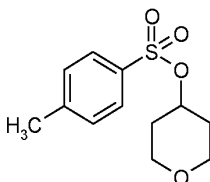
Промежуточное соединение 14R (716 мг, 1.90 ммоль), 2-хлор-5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол (370 мг, 2.28 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (233 мг, 0.29 ммоль) растворяли в 1 М водном растворе K₂CO₃ (4.6 мл) и ТГФ (28 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, оставшееся вещество разбавляли водой и три раза экстрагировали ДХМ. Объединенную органику концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 330 мг (выход 46%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 5V: 3-(5-изопропил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензойная кислота



Промежуточное соединение 15V (330 мг, 0.88 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл). Добавляли 2 М раствор NaOH (2.2 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, нейтрализовали с помощью 2н. раствора HCl, смесь три раза экстрагировали ЭА и объединенную органику концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 140 мг (выход 32%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

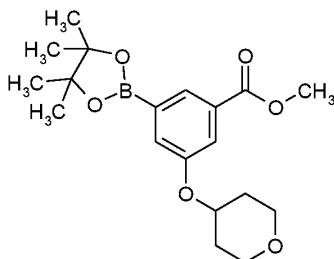
Промежуточное соединение 17B: тетрагидро-2Н-пиран-4-ил 4-метилбензолсульфонат



Раствор тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (25.0 г, 245 ммоль), ТЕА (51 мл, 367 ммоль) и гидрохлорида триметиламина (2.34 г, 24.5 ммоль) перемешивали в ДХМ (750 мл) при КТ в течение 10 мин и охлаждали до 0°C. Добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (51.3 г, 269 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 17 ч. Смесь обрабатывали N,N-димилэтан-1,2-диамином (31.6 мл, 294 ммоль) и водой. Водный слой три раза экстрагировали ДХМ. Объединенные органические части концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 58.5 г (выход 93%) указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.51-1.61 (m, 2H), 1.74 (dq, J=13.04, 3.65 Гц, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.39 (ddd, J=11.75, 8.97, 3.03 Гц, 2H), 3.71 (dt, J=11.81, 4.71 Гц, 2H), 4.69 (tt, J=8.65, 4.23 Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.08 Гц, 2H), 7.81 (d, J=8.34 Гц, 2H).

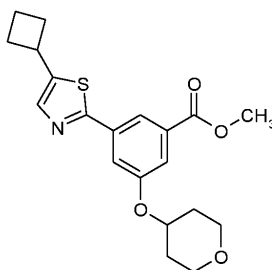
Промежуточное соединение 14W: метил 3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат



Промежуточное соединение 24 (0.85 г, 2.7 ммоль), бис-(пинаколато)диборан (1.71 г, 6.74 ммоль), ацетат калия (0.93 г, 9.44 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0.20 г, 0.27 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) перемешивали при 80°C до полного превращения. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Оставшуюся сырую реакционную смесь экстрагировали ДХМ, и органическую фазу концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 1.06 г (количественный выход) указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.27-1.33 (m, 12H), 1.60 (s, 2H), 1.89-1.98 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.78-3.87 (m, 5H), 4.66-4.74 (m, 1H), 7.42 (dd, J=2.76, 0.75 Гц, 1H), 7.58 (dd, J=2.51, 1.51 Гц, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H).

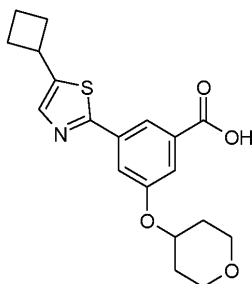
Промежуточное соединение 15W: метил 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)бензоат



Промежуточное соединение 14W (500 мг, 1.38 ммоль), 2-хлор-5-циклобутил-1,3-тиазол (288 мг, 1.66 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (151 мг, 0.21 ммоль) растворяли в 1 М водном растворе K₂CO₃ (3.3 мл) и ТГФ (25 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C до полного превращения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, оставшееся вещество разбавляли водой и три раза экстрагировали ДХМ. Объединенную органику концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 320 мг (выход 62%) указанного в заголовке соединения.

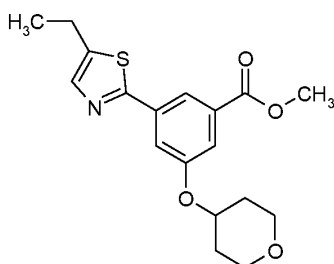
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.55-1.69 (m, 2H), 1.91 (br. s., 1H), 1.95-2.04 (m, 3H), 2.12-2.21 (m, 2H), 2.43 (dt, J=8.27, 3.19 Гц, 2H), 3.53 (ddd, J=11.68, 9.03, 3.03 Гц, 2H), 3.81-3.91 (m, 6H), 4.79 (s, 1H), 7.53 (dd, J=2.40, 1.39 Гц, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 8.00 (t, J=1.52 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 5W: 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)бензойная кислота



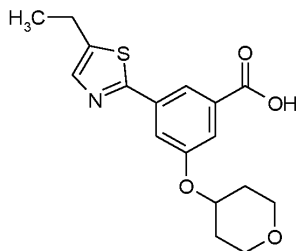
Промежуточное соединение 15W (320 мг, 0.86 ммоль) растворяли в MeOH. Добавляли 2 М раствор NaOH (2.1 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, значение pH доводили до 2 с помощью 2н. раствора HCl, экстрагировали ЭА и концентрировали при пониженном давлении с получением 114 мг (выход 37%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 15X: метил 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)бензоат



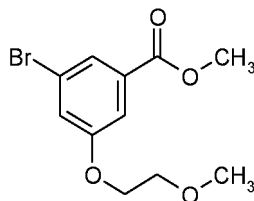
Промежуточное соединение 14W (500 мг, 1.38 ммоль), 2-хлор-5-этил-1,3-тиазол (245 мг, 1.66 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (151 мг, 0.21 ммоль) растворяли в 1 М водном растворе K₂CO₃ (3.3 мл) и ТГФ (25 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C до полного превращения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, оставшееся вещество разбавляли водой и три раза экстрагировали ДХМ. Объединенную органику концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 320 мг (выход 62%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 5X: 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)бензойная кислота



Промежуточное соединение 15X (450 мг, 1.29 ммоль) растворяли в MeOH. Добавляли 2 М раствор NaOH (2.59 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, значение pH доводили до 2 с помощью 2н. раствора HCl, экстрагировали ЭА и концентрировали при пониженном давлении с получением 251 мг (выход 58%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 15Y: метил 3-бром-5-(2-метоксиэтокси)бензоат

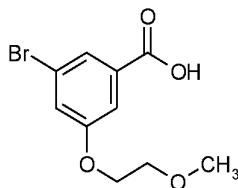


Смесь промежуточного соединения 1 (300 г, 1.3 моль), 2-бромэтилметилового эфира (330 г, 2.37 моль), K₂CO₃ (330 г, 2.39 моль) и NaI (2 г) в ацетонитриле (2500 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. Суспензию фильтровали, твердое вещество промывали ацетонитрилом (1000 мл) и объединенный фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением темного масла. Добавляли петролейный эфир (2500 мл) и образовавшийся раствор фильтровали через слой оксида алюминия.

Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением 250.3 г указанного в заголовке соединения (выход 67%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 3.30 (s, 3H), 3.61-3.69 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.14-4.24 (m, 2H), 7.43 (dd, $J=2.45, 1.32$ Гц, 1H), 7.48 (t, $J=2.47$ Гц, 1H), 7.63 (t, $J=1.51$ Гц, 1H).

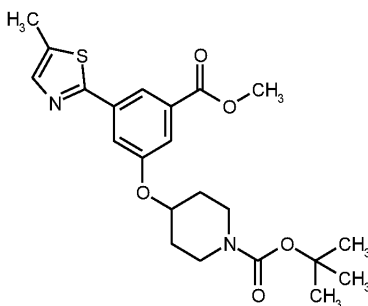
Промежуточное соединение 5Y: 3-бром-5-(2-метоксиэтокси)бензойная кислота



Промежуточное соединение 15Y (5.0 г, 17.3 ммоль) растворяли в MeOH (52 мл). Добавляли 2 М раствор NaOH (17.3 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ. Реакционную смесь доводили до pH 3 с помощью 1н. раствора HCl, экстрагировали ЭА, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением 5.12 г (>100%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 3.30 (s, 3H), 3.65 (dd, $J=5.27, 3.58$ Гц, 2H), 4.18 (dd, $J=5.27, 3.58$ Гц, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.61 (t, $J=1.51$ Гц, 1H) 13.26-13.53 (m, 1H).

Промежуточное соединение 19Z: трет-бутил 4-[3-(метоксикарбонил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси] пиперидин-1-карбоксилат

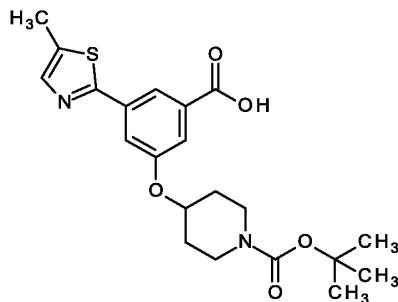


Промежуточное соединение 3 (500 мг, 2.0 ммоль), трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (807 мг, 4.0 ммоль) и трифенилфосфин (2104 мг, 8.0 ммоль) объединяли в ТГФ и охлаждали до 0°C в ледяной бане. По каплям добавляли DIAD (0.788 мл, 4.0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин перед тем, как нагревали до КТ. После перемешивания в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме, вносили в EtOAc (10 мл), промывали солевым раствором (5 мл) и раствором хлорида аммония (5 мл). Органическую фазу отделяли, сушили (над MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Очистка с помощью хроматографии Biotage IsoleraTM (на предварительно заправленной 50 г SiCO_2 колонке, элюирование смесями EtOAc в гептане, 0-100%) давала 1000 мг (выход 92%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] = 8.08 (t, $7=1.4$ Гц, 1H), 7.69 (dd, $J=2.4, 1.6$ Гц, 1H), 7.58 (dd, $7=2.5, 1.4$ Гц, 1H), 7.51 (d, $7=1.2$ Гц, 1H), 4.62 (tt, $J=6.9, 3.5$ Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.47-3.31 (m, 2H), 2.52 (d, $7=1.1$ Гц, 3H), 2.03-1.88 (m, 3H), 1.87-1.55 (m, 5H), 1.48 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.65 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=433$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 5Z: 3-{[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота

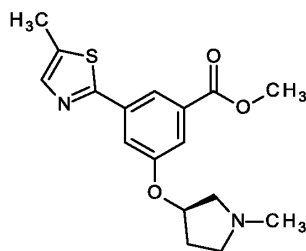


К раствору трет-бутил 4-[3-(метоксикарбонил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилата (1000 мг, 1.85 ммоль) в ТГФ (2.5 мл) добавляли 1 М раствор LiOH (2.7 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при КТ. Органический растворитель удаляли в вакууме и водную фазу подкисляли до pH ~4 с помощью 1 М раствора HCl. Полученный осадок собирали с помощью фильтрования и упаривали с получением 682 мг (выход 88%) указанного в заголовке соединения в виде бело-

го твердого вещества.

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.48 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=419$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 19AA: метил 3-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]окси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат

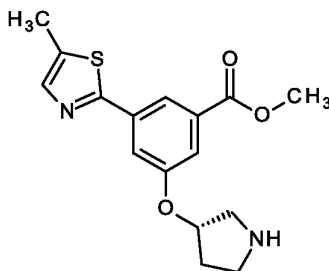


К раствору промежуточного соединения 3 (150 мг, 0.60 ммоль), (3S)-1-метилпирролидин-3-ола (121 мг, 1.20 ммоль) и трифенилфосфина (631 мг, 2.41 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0°C по каплям добавляли DIAD (236 мкл, 1.20 ммоль). Раствор перемешивали в течение еще 5 мин при 0°C, затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение еще 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, вносили в ДХМ и промывали солевым раствором, насыщенным раствором NaHCO₃, сушили (над MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (на предварительно заправленной колонке КР-NH, элюирование смесями гептан-ацетон, от 5:1 до 1:4) с получением 143 мг (выход 54%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] = 8.10 (t, J=1.5 Гц, 1H), 7.62 (dd, J=2.5, 1.6 Гц, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 4.99-4.89 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.95-2.76 (m, 3H), 2.52 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.40 (s, 5H), 2.12-1.95 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 1H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.93 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=534$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 19AB: метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-пирролидин-3-илокси]бензоат

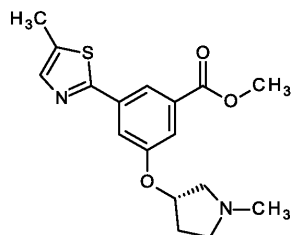


К перемешиваемому при 0°C раствору промежуточного соединения 3 (150 мг, 0.60 ммоль), трет-бутил (3R)-3-гидрокси-1-пирролидин-1-карбоксилата (225 мг, 1.20 ммоль) и трифенилфосфина (63 мг, 2.40 ммоль) в ТГФ (3 мл) по каплям добавляли DIAD (236 мкл, 1.20 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение еще 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, вносили в ДХМ и промывали солевым раствором, насыщенным раствором NaHCO₃, сушили (над Mg₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Очистка с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (на предварительно заправленном 10 г картридже, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 15:3 до 0:1) давала бесцветное масло (620 мг). Масло растворяли в ДХМ (1 мл) и ТФУ (1 мл) и раствор перемешивали в течение 1 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, вносили в ДХМ (1 мл) и перемешивали в течение 15 мин в насыщенном растворе бикарбоната натрия. Органическую фазу собирали и сушили (над MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением 400 мг (выход 34%) указанного в заголовке соединения в виде янтарного масла.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] = 8.10 (t, J=1.3 Гц, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.54 (d, J=1.0 Гц, 3H), 1.26 (s, 12H), 1.25 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.96, МС (ESI-положит.) $m/z=319$ (M+H)⁺.

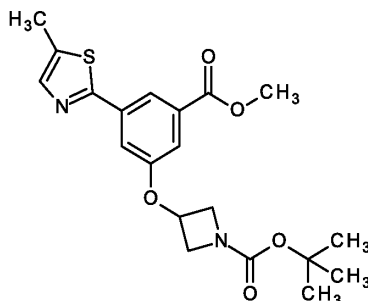
Промежуточное соединение 20: метил 3-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



Метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-пирролидин-3-илокси]бензоат (420 мг, 0.40 ммоль), формальдегид (37%-ный раствор в воде, 59 мкл, 0.79 ммоль) и муравьиную кислоту (59 мкл, 1.58 ммоль) объединяли в ТГФ и нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, вносили в бикарбонат натрия и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили (над MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением 65 мг (выход 49%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] = 8.12 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.64 (dd, $J=2.4, 1.6$ Гц, 1H), 7.55 (dd, $J=2.5, 1.4$ Гц, 6H), 7.53 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 5.06-4.93 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 3H), 2.54 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.51-2.36 (m, 5H), 2.10-2.00 (m, 2H).

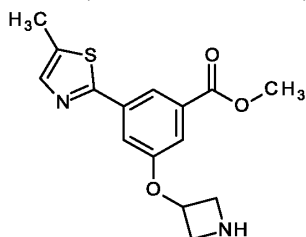
Промежуточное соединение 21: трет-бутил 3-[3-(метоксикарбонил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]азетидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 3 (300 мг, 1.20 ммоль), трет-бутил 3-[[4-(4-метилфенил)сульфонил]окси]азетидин-1-карбоксилат (511 мг, 1.80 ммоль) и карбонат цезия (780 мг, 2.39 ммоль) объединяли в сухом диметилформамиде (3 мл) в атмосфере азота и нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь при комнатной температуре выливали на солевой раствор (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (3 мл), сушили (над MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (силикагель, элюирование смесями гептан-трет-бутилметилловый эфир, от 3:1 до 0:1) с получением 440 мг (выход 81%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось при стоянии.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 1.45 (s, 9H), 2.52 (d, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.02 (dd, 2H), 4.36 (dd, 2H), 5.00 (tt, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 8.12 (t, 1H).

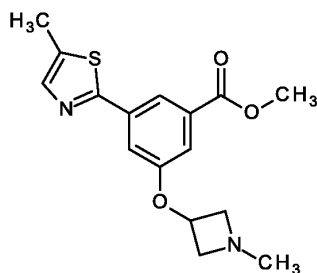
Промежуточное соединение 22: метил 3-(азетидин-3-илокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



трет-Бутил 3-[3-(метоксикарбонил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]азетидин-1-карбоксилат (440 мг, 0.98 ммоль) перемешивали в 4 М растворе HCl в диоксане (2.5 мл) в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и полученное твердое вещество растворяли в насыщенном растворе NaHCO_3 и экстрагировали смесью ДХМ/метанол (9:1, 2×25 мл). Органическую фазу сушили (над MgSO_4) и концентрировали досуха с получением 259 мг (выход 87%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (аналитический метод А) В.у. = 0.92 мин, МС (ESI-положит.) $m/z = 305$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

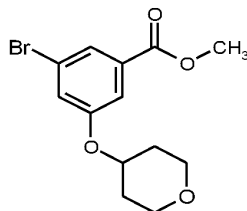
Промежуточное соединение 23: метил 3-[(1-метилазетидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



К раствору метил 3-(азетидин-3-илокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоата (255 мг, 0.84 ммоль) в DCE (0.5 мл) добавляли формальдегид (37%-ный водный раствор, 1 мл) и уксусную кислоту (0.048 мл) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (213 мг, 1.00 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение еще 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подщелачивали до pH 9 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали в этилацетат. Органическую фазу отделяли, сушили (над MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ с получением 80 мг (выход 29%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (500 МГц, MeOD): δ [м.д.] = 2.53 (d, 3H), 3.27-3.31 (m, 2H), 3.83-3.90 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.92 (p, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 8.04 (t, 1H).

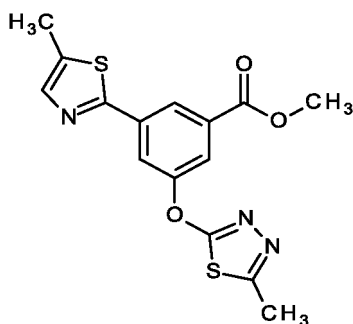
Промежуточное соединение 24: метил 3-бром-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензоат



Промежуточное соединение 1 (1.5 г, 6.49 ммоль), промежуточное соединение 17В (2.5 г, 9.74 ммоль) и карбонат цезия (3.17 г, 9.74 ммоль) перемешивали в ДМФА (25 мл) при КТ до полного превращения. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 0.85 г (выход 42%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.59 (s, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.80-3.86 (m, 5H), 4.65-4.81 (m, 1H), 7.45 (dd, $J=2.41, 1.39$ Гц, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.62 (t, $J=1.52$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 4АС: метил 3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



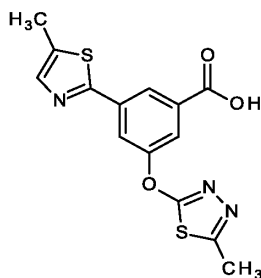
Раствор промежуточного соединения 3 (250 мг, 1.0 ммоль), 2-бром-5-метил-1,3,4-тиадиазола (270 мг, 1.5 ммоль) и карбоната цезия (654 мг, 2.0 ммоль) в ДМФА (5 мл) нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между солевым раствором (10 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дополнительным EtOAc (2×10 мл). Объединенную органику промывали солевым раствором (20 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 4:1 до 1:4) с получением 226.6 мг (выход 65%) указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.39 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 8.09 (dd, $J=2.3, 1.7$ Гц, 1H), 7.98 (dd, $J=2.4, 1.4$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.54 (d, $J=1.0$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.23 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=347.9$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение 5АС: 3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-

ил)бензойная кислота

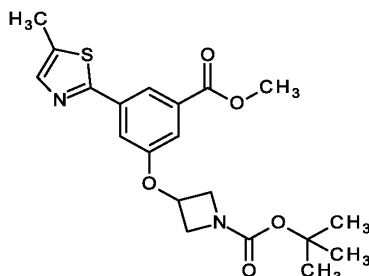


Промежуточное соединение 4AC (226 мг, 0.65 ммоль) перемешивали в MeOH (2.5 мл), ТГФ (2.5 мл) и 1 М растворе LiOH (2.5 мл) в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток вносили в воду (5 мл) и промывали EtOAc (5 мл). Водный слой подкисляли 1 М раствором HCl до pH ~3 и образовавшийся осадок собирали с помощью вакуум-фильтрования с получением 198.6 мг (выход 92%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

^1H ЯМР (250 МГц, ДМССМб): δ [м.д.] 8.30 (t, $J=1.5$ Гц, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.70 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 2.65 (s, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.08 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=333.9$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 4AD: трет-бутил 3-[3-(метоксикарбонил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]азетидин-1-карбоксилат

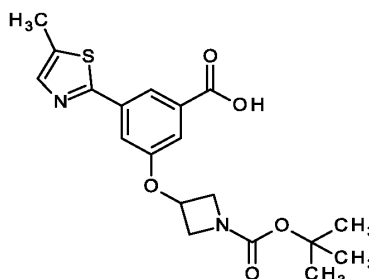


Промежуточное соединение 3 (300 мг, 1.20 ммоль), трет-бутил 3-[[4-метилфенил]сульфонил]оксиазетидин-1-карбоксилат (443 мг, 1.56 ммоль) и карбонат цезия (784 мг, 2.04 ммоль) объединяли в MeCN (5 мл) и нагревали до 100°C в течение 2 ч. При охлаждении до КТ реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл) и перед тем, как концентрировали при пониженном давлении, фильтровали. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 3:2) с получением 303.7 мг (выход 57%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.13 (t, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.53 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.42 (dd, $J=2.4$, 1.3 Гц, 1H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.37 (dd, $J=10.0$, 6.6 Гц, 2H), 4.03 (dd, $J=9.8$, 3.9 Гц, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.53 (d, $J=0.9$ Гц, 3H), 1.45 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.37 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=405.05$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 5AD: 3-[[1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота

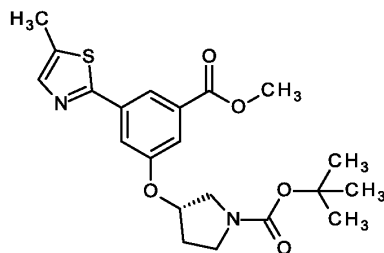


Промежуточное соединение 4AD (303 мг, 0.68 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл). Добавляли 1 М раствор LiOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления MeOH/ТГФ, и остаток вносили в воду (5 мл) и промывали EtOAc (5 мл). Водный слой подкисляли до pH 4 с помощью 1 М раствора HCl и реакционный раствор экстрагировали ДХМ (3×5 мл) с получением 205.6 мг (выход 77%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.28 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.46 (dd, $J=2.4$, 1.3 Гц, 1H), 5.02 (ddd, $J=10.4$, 6.3, 4.1 Гц, 1H), 4.39 (dd, $J=9.9$, 6.5 Гц, 2H), 4.05 (dd, $J=9.8$, 4.0 Гц, 2H), 2.58-2.49 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.19 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=391.00$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 4AE: трет-бутил (3S)-3-[3-(метоксикарбонил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]пирролидин-1-карбоксилат

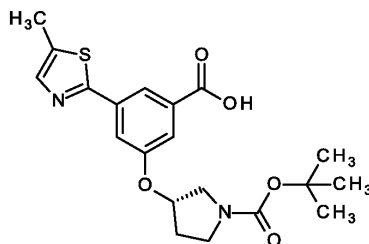


К раствору промежуточного соединения 3 (250 мг, 1.0 ммоль), трет-бутил (3R)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (375 мг, 2 ммоль) и трифенилфосфина (1.05 г, 4 ммоль) в ТГФ (5 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли DIAD (394 мкл, 2 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение еще 72 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 20:1 до 2:3) с получением 745 мг (выход 88%, чистота 50%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ [м.д.] 8.11 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.26-2.09 (m, 2H), 1.27 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.37 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=419.1$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5AE: 3-[(3S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]окси-5-(5-метилтиазол-2-ил)бензойная кислота

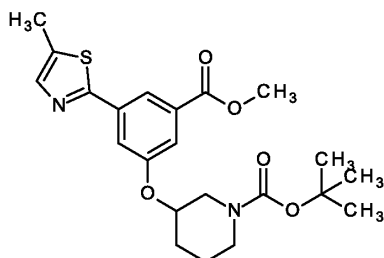


К раствору промежуточного соединения 4AE (745 мг, чистота 50%, 0.89 ммоль), растворенного в ТГФ (2 мл) и MeOH (5 мл), добавляли 1 М раствор LiOH (2.5 мл) и полученный раствор перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления MeOH/ТГФ, и остаток вносили в воду (5 мл) и промывали EtOAc (5 мл). Водный слой подкисляли до pH 4 с помощью 1 М раствора HCl, затем экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 296.3 мг (выход 82%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 7.99 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.65 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.48 (dd, J=2.5, 1.3 Гц, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.51 (dd, J=39.9, 10.7 Гц, 4H), 2.08 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.21 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=405.10$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 4AF: трет-бутил 3-[3-(метоксикарбонил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат



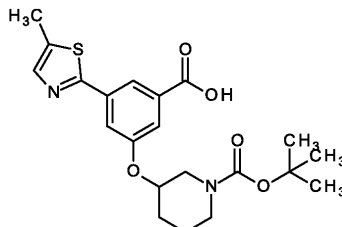
Промежуточное соединение 3 (1.3 г, 3.65 ммоль, чистота 70%), трет-бутил 4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилат (1.47 г, 7.3 ммоль) и трифенилфосфин (3.8 г, 14.6 ммоль) объединяли в ТГФ (10 мл) и охлаждали до 0°C в ледяной бане. По каплям добавляли DIAD (1.43 мл, 7.3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение еще 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, вносили в ДХМ (20 мл), затем промывали соевым раствором (10 мл) и раствором хлорида аммония (10 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до

0:1) с получением 209 мг (выход 15%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.10 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.51 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 4.52-4.32 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.59-3.25 (m, 3H), 2.52 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.14-1.72 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.60 мин, $m/z=433$ ($M+H$) $^+$.

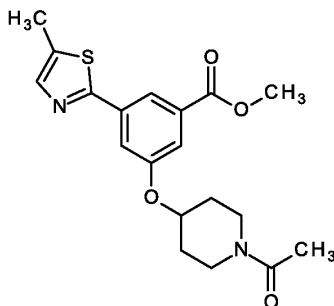
Промежуточное соединение 5AF: 3-{[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



К раствору промежуточного соединения 4AF (367 мг, 0.76 ммоль, чистота 90%) в ТГФ (2 мл) добавляли 1 М раствор LiOH (1.1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ перед тем, как концентрировали при пониженном давлении. Остаток вносили в воду (~1 мл) и подщелачивали до pH 4 с помощью 1 М раствора HCl с осаждением белого твердого вещества, которое экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенную органику сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветной смолы, которую лиофилизировали с получением 264 мг (выход 77%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.39, МС (ESI-положит.) $m/z=419$ ($M+H$) $^+$.

Промежуточное соединение 4AG: метил 3-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат

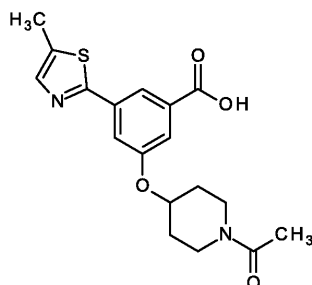


К раствору промежуточного соединения 3 (200 мг, 0.80 ммоль), 1-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этанона (126 мг, 0.88 ммоль) и трифенилфосфина (630 мг, 2.40 ммоль) в ТГФ (2 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли DIAD (0.3 мл, 1.53 ммоль). Полученному раствору давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 16 ч. ЖХМС анализ показывал полное превращение в целевой продукт, поэтому смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и промывали NH_4Cl (5 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:4 до 0:1, с последующим элюированием смесями EtOAc-MeOH, от 1:0 до 20:3) с получением 182 мг (выход 52%) указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.08 (t, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 4.69 (tt, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.77-3.61 (m, 3H), 3.52-3.34 (m, 1H), 2.52 (d, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.01-1.79 (m, 4H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.28 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=375.1$ ($M+H$) $^+$.

Промежуточное соединение 5AG: 3-[(1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



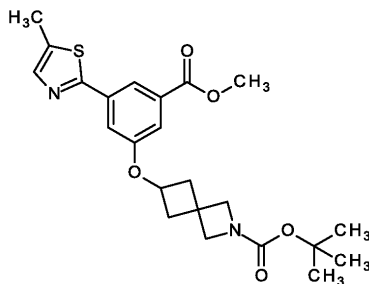
К раствору промежуточного соединения 4AG (182 мг, 0.44 ммоль, чистота 90%) в ТГФ (1 мл) до-

бавляли 1 М раствор LiOH (0.65 мл) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч перед тем, как концентрировали при пониженном давлении. Остаток вносили в воду (4 мл), подкисляли до pH 4 с помощью 1 М раствора HCl, затем экстрагировали смесью 1:1 IP A/хлороформ (2×20 мл). Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 120 мг (выход 76%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ [м.д.] 7.96 (t, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 1H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.13 мин, МС (ESI-положит.) m/z=361 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 4АН: трет-бутил 6-[3-(метоксикарбонил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

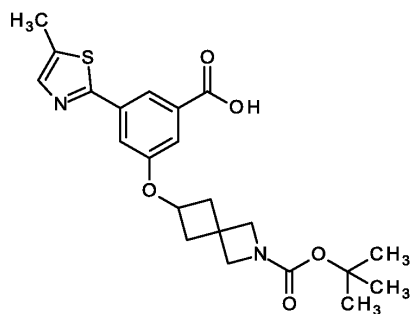


Раствор промежуточного соединения 3 (250 мг, 0.702 ммоль, чистота 70%), трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (225 мг, 1.06 ммоль) и трифенилфосфина (735 мг, 2.80 ммоль) в ТГФ (3 мл) в атмосфере азота охлаждали до 0°C в ледяной бане и по каплям добавляли DIAD (0.2 мл, 1.07 ммоль). Полученному раствору давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 16 ч. ЖХМС (аналитический метод А) показывала прибл. 50% превращение в продукт. Добавляли дополнительную порцию DIAD (0.1 мл, 0.54 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 24 ч. ЖХМС (аналитический метод А) все еще показывала неполное превращение, поэтому добавляли дополнительную порцию трет-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (40 мг, 0.19 ммоль) и DIAD (0.1 мл, 0.54 ммоль) и перемешивали в течение еще 16 ч. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении, и остаток растирали с гептаном с осаждением трифенилфосфиноксида, который удаляли путем фильтрования. Остаток концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 4:1 до 2:3) с получением 250 мг (выход 76%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.08 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.44 (dd, J=2.4, 1.4 Гц, 1H), 4.69 (p, J=6.6 Гц, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.93 (d, J=3.7 Гц, 5H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.52 (d, J=1.0 Гц, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.64 мин, МС (ESI-положит.) 445 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5АН: 3-{[2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.3]гепт-6-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота

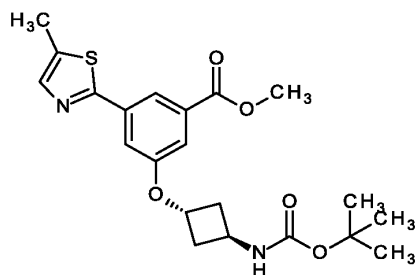


К раствору промежуточного соединения 4АН (250 мг, 0.534 ммоль, чистота 95%) в ТГФ (1 мл) добавляли 1 М раствор LiOH (0.8 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 16 ч перед тем, как концентрировали при пониженном давлении. Остаток вносили в воду (1 мл) и подкисляли до pH 5 с помощью 1 М раствора HCl с осаждением белого твердого вещества, которое собирали с помощью фильтрования с получением 160 мг (выход 66%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО): δ [м.д.] 7.96 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 4.78 (q, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.81-2.65 (m, 2H), 2.35-2.19 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

ЖХМС (MS17, 2 мин) В.у.=1.42 мин, МС (ESI-положит.) m/z=431 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 47: метил 3-({транс-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутил}-окси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат

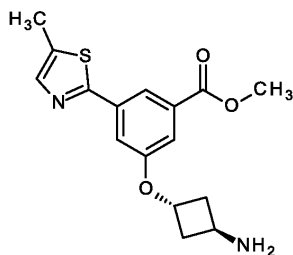


Промежуточное соединение 3 (500 мг, 2.00 ммоль), цис-трет-бутил 3-гидроксициклобутилкарбамат (488.2 мг, 2.6 ммоль) и трифенилфосфин (2104 мг, 8.0 ммоль) объединяли в ТГФ (10 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли DIAD (0.79 мл, 4.0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение еще 96 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 9:1 до 3:7) с получением 1.6 мг (выход 74%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.09 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.54 (dd, J=2.4, 1.6 Гц, 1H), 7.51 (d, J=1.0 Гц, 1H), 7.44 (dd, J=2.5, 1.4 Гц, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.52 (d, J=1.2 Гц, 3H), 2.48-2.39 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.53 мин, МС (ESI-положит.): m/z=419.05 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 48: метил 3-[(транс-3-аминоциклобутил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат

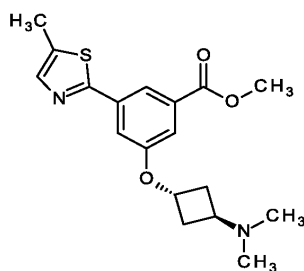


Промежуточное соединение 47 (1.6 г, чистота 39%, 1.5 ммоль) перемешивали в хлористоводородной кислоте (4М в 1,4-диоксане, 1.5 мл, 6.0 ммоль) и ДХМ (10 мл) в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток вносили в воду (15 мл) и промывали EtOAc (2×15 мл). Водный слой подщелачивали до pH 8 насыщ. раствором NaHCO₃ и смесь экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток загружали в метаноле на предварительно промытый картридж SCX-2, который промывали дополнительным метанолом и, далее, 2 М раствором NH₃ в MeOH для элюирования продукта. Вещество дополнительно очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:3 до 0:1) с получением 477 мг (выход 80%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.09 (t, J=1.5 Гц, 1H), 7.55 (dd, J=2.4, 1.6 Гц, 1H), 7.51 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.46 (dd, J=2.5, 1.4 Гц, 1H), 4.98-4.94 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (tt, J=7.7, 5.2 Гц, 1H), 2.52 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.48 (ddt, J=10.8, 7.2, 3.4 Гц, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.95 мин, МС (ESI-положит.): m/z=319.0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 49: метил 3-{[транс-3-(диметиламино)циклобутил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



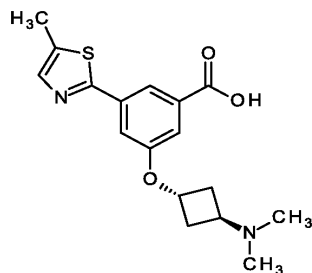
Промежуточное соединение 48 (477 мг, чистота 80%, 1.19 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и уксусной кислоте (0.5 мл). Добавляли формальдегид (133 мкл, 4.79 ммоль) с последующим добавлением СТАВ (762 мг, 3.60 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. ЖХМС (аналитический метод А) показывала неполное превращение, поэтому реакционную смесь повторно обрабатывали формальдегидом (133 мкл, 4.79 ммоль) с последующей обработкой СТАВ (762 мг, 3.60 ммоль) и перемешивали.

вали в течение еще 4 ч. ЖХМС (аналитический метод А) все еще показывала неполное превращение, поэтому реакционную смесь снова повторно обрабатывали формальдегидом (266 мкл, 9.58 ммоль) с последующей обработкой СТАВ (1.53 г, 7.2 ммоль) и перемешивали в течение выходных дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток вносили в насыщ. раствор NaHCO_3 (30 мл), и реакционный раствор экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенную органику сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 111.1 мг (выход 92%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.09 (t, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.55 (dd, $J=2.5, 1.6$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.46 (dd, $J=2.5, 1.4$ Гц, 1H), 4.87 (tt, $J=6.7, 3.5$ Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.52 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.48-2.30 (m, 4H), 2.18 (s, 7H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.00 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=347.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 5AI: 3- $\{[$ транс-3-(диметиламино)циклобутил]окси $\}$ -5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



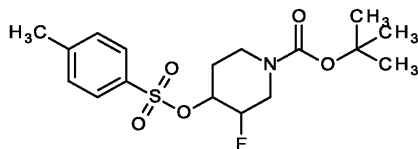
Промежуточное соединение 49 (477 мг, чистота 80%, 1.1 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл). Добавляли 1 М раствор LiOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления смеси MeOH/ТГФ, и остаток вносили в воду (5 мл) и промывали EtOAc (5 мл). Водный слой подкисляли до pH 6 с помощью 1 М раствора HCl и раствор экстрагировали смесью 1:1 IP А/хлороформ (3×5 мл). Объединенную органику сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрил/вода с получением 230 мг (выход 57%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO): δ [м.д.] 8.00 (s, 1H), 7.62 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.40 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 2.88 (p, $J=7.5$ Гц, 1H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.10 (s, 6H).

Метильная группа тиазола скрыта растворителем.

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.92 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=333.0$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

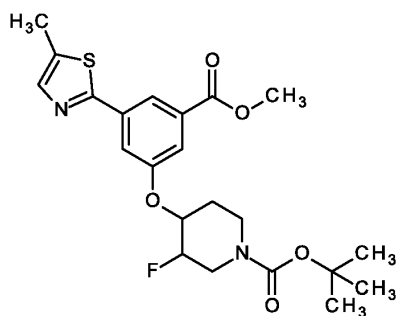
Промежуточное соединение 6AJ: трет-бутил-3-фтор-4- $\{[(4\text{-метилфенил})\text{сульфонил}]окси\}$ -пиперидин-1-карбоксилат, в виде смеси 2-х транс-изомеров



трет-Бутил 3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (750 мг, 3.42 ммоль), триметиламин (0.72 мл, 5.13 ммоль) и гидрохлорид триметиламина (33 мг, 0.34 ммоль) перемешивали в ДХМ (15 мл). Добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (815 мг, 4.28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. ТСХ (50% EtOAc в гептане) показывала полное протекание реакции, поэтому реакционную смесь обрабатывали N,N -диметилэтан-1,2-диамином (225 мкл, 2.05 ммоль) до израсходования непрореагировавшего TsCl. Реакционную смесь промывали 1 М раствором HCl (2×5 мл) перед тем, как сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 10:1 до 1:1) с получением 606.1 мг (выход 47%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 7.86-7.78 (m, 2H), 7.35 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 4.71 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 4.58 (d, $J=48.3$ Гц, 1H), 3.87 (d, $J=52.6$ Гц, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

Промежуточное соединение 4AJ: трет-бутил-3-фтор-4-[3-(метоксикарбонил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)феноксипиперидин-1-карбоксилат, в виде смеси 2-х транс-изомеров

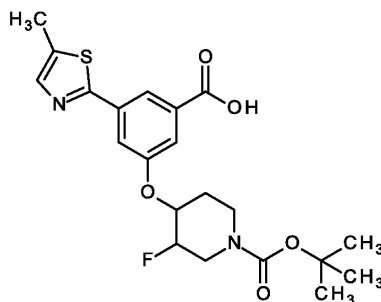


Промежуточное соединение 3 (426 мг, чистота 73%, 1.25 ммоль), промежуточное соединение 6AJ (606 мг, 1.62 ммоль) и карбонат цезия (610 мг, 1.87 ммоль) объединяли в ацетонитриле (5 мл) и перемешивали при 120°C в микроволновой печи в течение 3×30 мин. Реакционную смесь, перед тем, как концентрировали при пониженном давлении, разбавляли EtOAc и фильтровали через Целит®. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 2:3) с получением 387.6 мг (выход 57%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.12 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=2.4, 1.6 Гц, 1H), 7.62 (dd, J=2.5, 1.3 Гц, 1H), 7.52 (d, J=1.2 Гц, 1H), 4.72-4.52 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.92-3.77 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 2.53 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.41 мин, МС (ESI-положит.): m/z=451.1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5AJ: 3-[-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фторпиперидин-4-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота, в виде смеси стереоизомеров

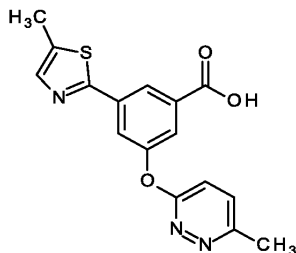


Промежуточное соединение 4AJ (387 мг, чистота 83%, 0.71 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл). Добавляли 1 М раствор LiOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления MeOH/ТГФ, и остаток вносили в воду (5 мл) и промывали EtOAc (5 мл). Водный слой подкисляли до pH 4 с помощью 1 М раствора HCl и экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 2:3) с получением 105.2 мг (выход 34%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.27-8.21 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.56 (d, J=1.2 Гц, 1H), 4.62 (d, J=22.8 Гц, 2H), 3.87 (d, J=58.5 Гц, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.45 (s, 1H), 2.54 (d, J=1.0 Гц, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.48 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.16 мин, МС (ESI-положит.): m/z=437.15 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5AK: 3-[(6-метилпиридазин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



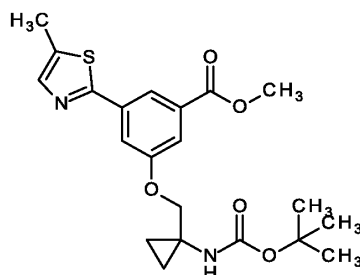
Раствор промежуточного соединения 3 (130 мг, 0.52 ммоль), 3-бром-6-метилпиридазина (135 мг, 0.78 ммоль) и карбоната цезия (340 мг, 1.04 ммоль) в ДМФА (2.5 мл) нагревали в микроволновой печи до 120°C в течение 45 мин, затем в течение еще 20 мин при той же температуре. Реакционную смесь кон-

центрировали при пониженном давлении и остаток вносили в метанол (5 мл) и обрабатывали 1 М раствором LiOH (2.5 мл). Спустя 1.5 ч реакционную смесь, перед тем, как разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл), концентрировали для удаления органики. Водный слой подкисляли до pH ~4 с помощью 2 М раствора HCl, и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 143 мг (выход 73%) указанного в заголовке соединения в виде коричневой смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.48 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.19 (d, J=9.0 Гц, 1H), 2.70 (d, J=7.7 Гц, 3H), 2.53 (s, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.01 мин, МС (ESI-положит.): m/z=328.05 (M+H)⁺.

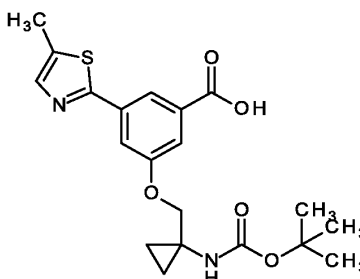
Промежуточное соединение 4AY: метил 3-(1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклопропил)-метокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



Промежуточное соединение 3 (400 мг, 1.6 ммоль), трет-бутил [1-(гидроксиметил)циклопропил]карбамат (390.5 мг, 2.01 ммоль) и трифенилфосфин (1683 мг, 6.4 ммоль) объединяли в ТГФ (10 мл) и охлаждали до 0°C в ледяной бане. По каплям добавляли DIAD (0.63 мл, 3.2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем давали нагреться до КТ и перемешивали в течение еще 96 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 1:1). Вторая очистка с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, 20:3) давала 208.9 мг (выход 23%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.47 мин, МС (ESI-положит.): m/z=419 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5AY: 3-(1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклопропил)-метокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота

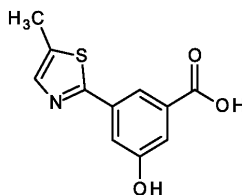


Промежуточное соединение 4AY (208.9 мг, 0.369 ммоль) перемешивали в метаноле (5 мл) и 1 М растворе LiOH (2.5 мл) в течение 1 ч. Органику удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл). Водную фазу, перед тем, как экстрагировали ДХМ (2×5 мл), подкисляли до pH 2 с помощью 2 М раствора HCl. Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 48.1 мг (выход 32%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.20 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.53 (d, J=0.9 Гц, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.94 (d, J=19.3 Гц, 4H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.31 мин, МС (ESI-положит.): m/z=405 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 30: 3-гидрокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



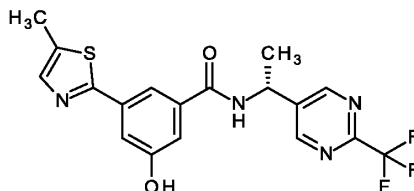
К раствору промежуточного соединения 3 (500 мг, 2.0 ммоль), растворенного в ТГФ (5 мл) и MeOH (5 мл), добавляли 2 М LiOH (2.5 мл, 5 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную

смесь охлаждали, затем концентрировали для удаления MeOH/ТГФ, и остаток вносили в воду (5 мл) и промывали EtOAc (5 мл). Водный слой подкисляли до pH 4 с помощью 1 М раствора HCl и осадок собирали вакуум-фильтрованием и сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением 281.1 мг (выход 59%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМССМ6): δ [м.д.] 14.89 (s, 1H), 12.60 (t, $J=1.5$ Гц, 1H), 12.38 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 12.27-12.22 (m, 1H), 12.14 (dd, $J=2.4, 1.4$ Гц, 1H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.94 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=235.95$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 32: 3-гидрокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

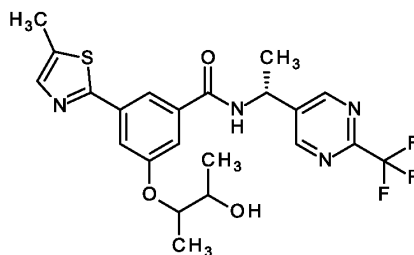


Промежуточное соединение 30 (486 мг, 1.86 ммоль), промежуточное соединение VI (465.5 мг, 2.05 ммоль) и DIPEA (1.30 мл, 7.44 ммоль) объединяли в ДМФА (10 мл) и добавляли НАТУ (848.3 мг, 2.23 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Сырую реакционную смесь гасили путем добавления воды (-15 мл). Полученную в результате эмульсию упаривали до высокотекучего масла. Добавляли воду (-15 мл) и полученный в результате осадок удаляли путем фильтрования и промывали дополнительной алиquotой воды, затем давали высохнуть на воздухе с получением 660 мг (выход 82%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d₆): δ [м.д.] 10.05 (s, 1H), 9.13-9.09 (m, 3H), 7.79 (t, $J=1.4$, 1H), 7.62 (d, $J=1.2$, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.59 (d, $J=7.1$, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.87 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=409.1$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 63: 3-{[гидроксибутан-2-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, смесь 2-х транс-изомеров

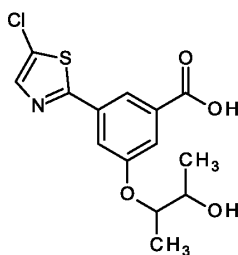


К раствору 3-{[гидроксибутан-2-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойной кислоты (145 мг, 0.47 ммоль), промежуточного соединения VI (129 мг, 0.57 ммоль) и DIPEA (0.25 мл, 1.42 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли НАТУ (269 мг, 0.71 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ, затем разбавляли ДХМ и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органическую фазу отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 0-7% MeOH в ДХМ на предварительно заправленной колонке KP-SiO₂) с получением 222 мг (выход 88%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.92 (d, $J=6.6$ Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.45 (dt, $J=6.4, 3.4$ Гц, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 1.71 (d, $J=7.1$ Гц, 4H), 1.32-1.23 (m, 6H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.22 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=481$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 76: 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[транс-3-гидроксибутан-2-ил]окси}бензойная кислота, в виде смеси транс-изомеров



К раствору метил 3-гидрокси-5-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)бензоата (500 мг, 1.67 ммоль) и транс-2,3-эпоксибутана (0.63 мл, 6.67 ммоль) в ДМСO (5 мл) добавляли карбонат цезия (2.17 г, 6.67 ммоль). Смесь

нагревали до 100°C в течение 16 ч, затем разбавляли водой (10 мл) и промывали EtOAc (10 мл). Водный слой подкисляли конц. HCl и экстрагировали в ДХМ (2×15 мл). Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование ДХМ/MeOH, от 1:0 до 4:1) с последующей очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ (метод В) с получением 306 мг (выход 56%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 8.00 (s, 1H), 7.94 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.55 (dd, J=2.4, 1.4 Гц, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.47-4.32 (m, 1H), 3.85-3.69 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.2 Гц, 3H), 1.14 (d, J=6.4 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.84 мин, МС (ESI-положит.): m/z=327.97 (M+H)⁺.

Смесь транс-изомеров разделяли, используя хиральную очистку (метод 1), с получением промежуточного соединения 77 (Транс Изомер 1) и промежуточного соединения 78 (Транс Изомер 2).

Промежуточное соединение 77: Транс Изомер 1; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{3-гидроксипутан-2-ил}окси}бензойная кислота.

СКФХ хиральная очистка (метод 1) 296 мг промежуточного соединения 76 давала 98.4 мг указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

СКФХ хиральный анализ (метод 1): 96.2% е.е., В.у.=2.71 мин.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.52-4.28 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 1.23 (d, J=6.2 Гц, 3H), 1.13 (d, J=6.4 Гц, 3H).

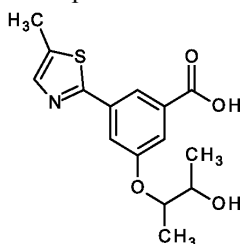
Промежуточное соединение 78: Транс Изомер 2; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{3-гидроксипутан-2-ил}окси}бензойная кислота.

СКФХ хиральная очистка (метод 1) 296 мг промежуточного соединения 76 давала 93.2 мг указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

СКФХ хиральный анализ (метод 1): 97.2% е.е., В.у.=3.18 мин.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 8.00 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 4.83 (d, J=5.1 Гц, 1H), 4.49-4.33 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 1.23 (d, J=6.2 Гц, 3H), 1.13 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 87: 3-{{[гидроксипутан-2-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота, в виде смеси транс-изомеров



К раствору промежуточного соединения 3 (300 мг, 0.88 ммоль) и транс-2,3-эпоксибутана (0.32 мл, 3.51 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляли карбонат цезия (1145 мг, 3.51 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч, затем разбавляли водой (10 мл) и подкисляли конц. HCl с образованием белого осадка, который экстрагировали в IPA/CHCl₃ (1:3) (2×25 мл). Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод В) с получением 500 мг (выход 57%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

Смесь даранс-изомеров разделяли, используя хиральную очистку (метод 1), с получением промежуточного соединения 88 (Транс Изомер 1) и промежуточного соединения 89 (Транс Изомер 2).

Промежуточное соединение 88: Транс Изомер 1; 3-{{[гидроксипутан-2-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота.

СКФХ хиральная очистка (метод 1) 298.2 мг промежуточного соединения 87 давала 183.6 мг указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

СКФХ хиральный анализ (метод 1): 100% е.е., В.у.=2.17 мин.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 7.96-7.92 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 4.43-4.32 (m, 2H), 3.82-3.71 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.2 Гц, 3H), 1.14 (d, J=6.4 Гц, 3H).

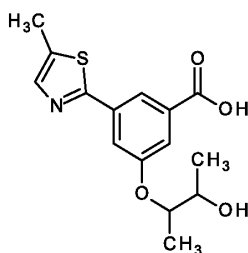
Промежуточное соединение 89: Транс Изомер 2; 3-{{[гидроксипутан-2-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота.

СКФХ хиральная очистка (метод 1) 298.2 мг промежуточного соединения 89 давала 46.7 мг указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

СКФХ хиральный анализ (метод 1): 100% е.е., В.у.=2.41 мин.

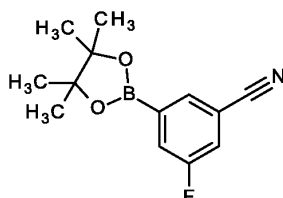
¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 13.25 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 4.81 (d, J=5.1 Гц, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.1 Гц, 3H), 1.14 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 92: 3-{{[гидроксипутан-2-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота, в виде смеси цис-изомеров



К раствору промежуточного соединения 3 (780 мг, 3.13 ммоль) и цис-2,3-эпоксибутана (1.09 мл, 12.5 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли карбонат цезия (4.08 г, 12.5 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч, затем разбавляли водой (30 мл) и подкисляли до pH 4 с помощью 2н. HCl с образованием белого осадка, который экстрагировали в смесь IPA/CHCl₃ (1:1) (30 мл). Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (элюирование 0-80% EtOAc в гептане на 50 г предварительно направленной колонке KP-SiO₂) с получением 565 мг (выход 55%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

Промежуточное соединение 25: 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

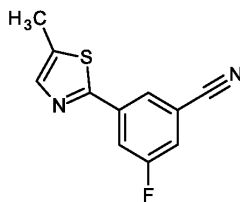


3-Бром-5-фторбензонитрил (30 г, 150 ммоль), бис-(пинаколато)дифторан (41.9 г, 0.15 моль) и ацетат калия (44.2 г, 0.45 моль) объединяли в 1,4-диоксане (300 мл) и дегазировали N₂ в течение 10 мин. Добавляли дихлорид [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (5.5 г, 7.5 ммоль) и смесь дегазировали N₂ в течение еще 10 мин перед тем, как нагревали при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Смесь фильтровали через Целит® и твердые вещества промывали этилацетатом. Фильтрат промывали солевым раствором, органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью фильтрования через набивку силикагеля, элюируя EtOAc, и полученный в результате фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 43.7 г (предполагается количественный выход, чистота 84%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] 1.31 (s, 12H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 8.00 (ddd, J=8.8, 2.7, 1.4 Гц, 1H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.91 мин.

Промежуточное соединение 26: 3-фтор-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензонитрил



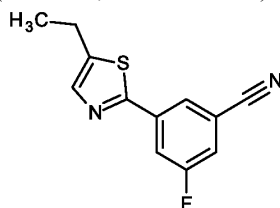
Промежуточное соединение 25 (15 г, 51 ммоль), 2-бром-5-метил-1,3-тиазол (5.9 мл, 56 ммоль) и карбонат калия (17.6 г, 127.5 ммоль) растворяли в смеси 4:1 1,4-диоксан/вода (200 мл). Раствор дегазировали N₂ в течение 10 мин. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (1.2 г, 1.0 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединенную органику промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептаны-EtOAc, от 1:0 до 4:1). Содержащие продукт фракции объединяли и растирали с гептаном и осадок собирали и сушили вакуум-фильтрованием. Маточную жидкость и смешанные фракции объединяли и концентрировали. Остаток повторно очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 4:1). Две партии объединяли с получением 7.06 г (выход 59%) указанного в заго-

ловке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.96 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.86 (ddd, $J=9.2, 2.4, 1.6$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.35 (ddd, $J=7.7, 2.5, 1.3$ Гц, 1H), 2.55 (d, $J=1.1$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.26 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=218.85$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 29: 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-фторбензонитрил

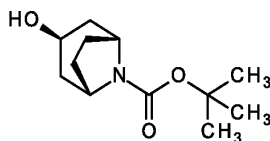


Промежуточное соединение 26 (5 г, 17 ммоль), 2-хлор-5-этил-1,3-тиазол (3 г, 20 ммоль) и карбонат цезия (14 г, 42.5 ммоль) растворяли в смеси 4:1 1,4-диоксан/вода (50 мл). Раствор дегазировали потоком азота в течение 10 мин. Добавляли тетраис(трифенилфосфин)палладий(0) (982 мг, 0.85 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенную органику промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 3:1). Содержащие продукт фракции концентрировали и остаток кристаллизовали из гептана с получением 2.5 г (выход 63%) указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.97 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.91-7.79 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (ddd, $J=7.7, 2.4, 1.3$ Гц, 1H), 3.01-2.82 (m, 2H), 1.37 (t, $J=7.5$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.34 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=232.9$ (M+H) $^+$.

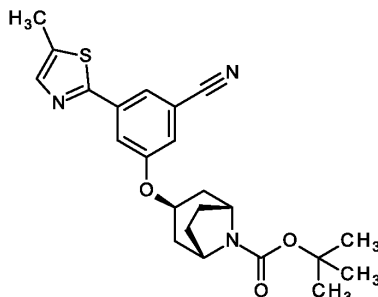
Промежуточное соединение 54: трет-бутил (3-эндо)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



К раствору (3-эндо)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола (3 г, 23.6 ммоль) и триэтиламина (5.1 мл, 36.6 ммоль) в ДХМ (30 мл) порциями добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (10.3 г, 47.2 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, затем органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (водн.), водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, затем растирали с гептаном с получением 4.16 г (выход 77%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ [м.д.] 1.38 (s, 9H), 1.61 (d, $J=13.5$ Гц, 2H), 1.70-1.96 (m, 4H), 2.12 (d, $J=6.7$ Гц, 2H), 3.94 (d, $J=19.0$ Гц, 3H), 4.56 (d, $J=2.3$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 27AL: трет-бутил (3-эндо)-3-[3-циано-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

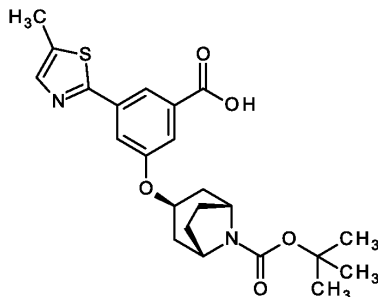


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 54 (1.56 г, 8.86 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 274 мг, 6.85 ммоль). После перемешивания смеси в течение 15 мин, одной порцией добавляли промежуточное соединение 26 (1.0 г, 4.58 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь гасили солевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали хроматографией на Biotage IsoleraTM (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 1:1) с получением 1.25 г (выход 58%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 7.67 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.67-7.57 (m, 1H), 7.53 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.08 (dd, $J=2.4, 1.3$ Гц, 1H), 4.72 (t, $J=4.7$ Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.54 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.33-1.89 (m, 9H), 1.47 (d, $J=4.7$ Гц, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.49 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=426$ (M+H) $^+$.

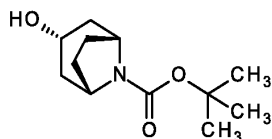
Промежуточное соединение 28AL: 3-[[[(3-эндо)-8-(трет-бутоксикарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



К раствору промежуточного соединения 27AL (1.25 г, 2.64 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли 2 М раствор NaOH (2 мл) и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Смесь медленно подкисляли 2 М раствором HCl до pH ~5 с осаждением белого твердого вещества, которое собирали с помощью фильтрования. Твердые вещества сушили в вакуумном сушильном шкафу, что приводило к плавлению соединения, с получением 290 мг (выход 53%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.32 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=445$ (M+H) $^+$.

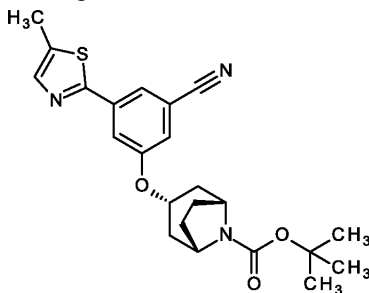
Промежуточное соединение 63: трет-бутил (3-экзо)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



К раствору (3-экзо)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола (0.95 г, 7.5 ммоль) и триэтиламина (1.7 мл, 12.2 ммоль) в ДХМ (10 мл) порциями добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (3.27 г, 15.0 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, затем органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (водн.), водой и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1.65 г (выход 97%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 4.41-3.95 (m, 3H), 2.00-1.53 (m, 9H), 1.45 (s, 9H).

Промежуточное соединение 27AM: трет-бутил (3-экзо)-3-[3-циано-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

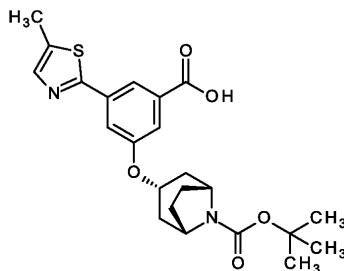


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 63 (0.68 г, 2.98 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли NaNH (60% дисперсия в минеральном масле, 120 мг, 3.00 ммоль). После перемешивания смеси в течение 15 мин, одной порцией добавляли промежуточное соединение 26 (0.5 г, 2.29 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Реакционную смесь выливали на солевой раствор и экстрагировали в EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 0:1) с получением 531 мг (выход 54%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 7.71 (t, $J=1.4$ Гц, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.53 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.13 (dd, $J=2.4, 1.3$ Гц, 1H), 4.75 (tt, $J=10.6, 5.9$ Гц, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.53 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.20-2.00 (m, 4H), 1.93-1.65 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.46 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=426.05$ (M+H)⁺.

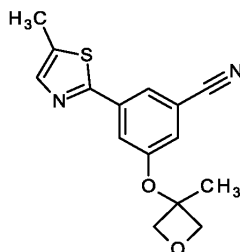
Промежуточное соединение 28AM: 3-[(3-эзо)-8-(трет-бутоксикарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



К раствору промежуточного соединения 27AL (1.25 г, 2.64 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (2 мл) и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Смесь медленно подкисляли 2 М водным раствором HCl до pH ~5 с осаждением белого твердого вещества, которое собирали с помощью фильтрования. Твердые вещества сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением 0.56 г (выход 48%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.35 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=445$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 27AN: 3-[(3-метилоксетан-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензонитрил



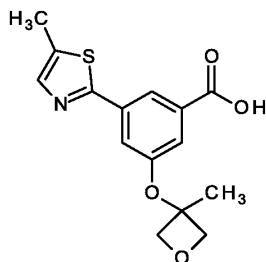
К раствору 3-метилоксетан-3-ола (121 мг, 1.37 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 55 мг, 1.38 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч перед тем, как добавляли промежуточное соединение 26 (200 мг, 0.92). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, и затем распределяли между EtOAc и водой.

Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органику промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. ТСХ анализ (EtO Ac-гептан, 1:1) указывал на неполное израсходование ИВ. Остаток растворяли в ДМФА (1 мл) и добавляли к предварительно перемешанному раствору 3-метилоксетан-3-ола (121 мг, 1.37 ммоль) и NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 55 мг, 1.38 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, в результате чего ТСХ анализ показывал израсходование исходного вещества. Смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органику промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoluteTM (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 2:3) с получением 140 мг (выход 51%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.73 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.53 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.40 (dd, J=2.4, 1.5 Гц, 1H), 6.86 (dd, J=2.4, 1.3 Гц, 1H), 4.94 (d, J=6.6 Гц, 2H), 4.64 (d, J=7.3 Гц, 2H), 2.54 (d, J=1.1 Гц, 3H), 1.79 (s, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.18 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=287$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28AN: 3-[(3-метилоксетан-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота

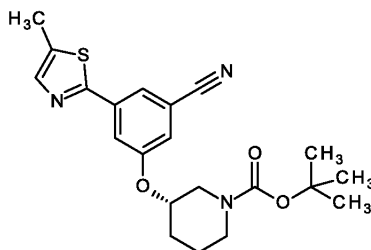


Промежуточное соединение 27AN (140 мг, 0.46 ммоль) перемешивали в 2 М растворе NaOH (2.3 мл) и ДМФА (1 мл) при 110°C в течение 14 ч в запаянной трубке. Для содействия растворению добавля-

ли ТГФ и полученный раствор нагревали в течение 16 ч при 110°C в запаянной трубке. Добавляли дополнительную порцию 2 М раствора NaOH (2 мл) и нагревали до 110°C в течение 3 ч. Смесь подкисляли 2 М раствором HCl с образованием белого осадка, который экстрагировали в EtOAc. Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 118 мг (выход 75%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.05 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=306$ (M+H)⁺.

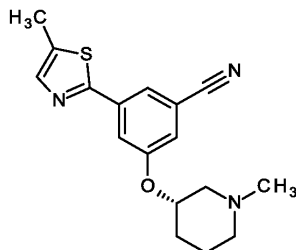
Промежуточное соединение 27АО: трет-бутил (3S)-3-[3-циано-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил (3S)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (415 мг, 2.06 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 88 мг, 2.2 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч перед тем, как добавляли промежуточное соединение 26 (300 мг, 1.38 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, и затем распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органику промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 4:1 до 1:4) с получением 510 мг (выход 93%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.72-7.68 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 4.36 (tt, J=6.8, 3.3 Гц, 1H), 3.96-3.11 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.48-1.26 (m, 9H).

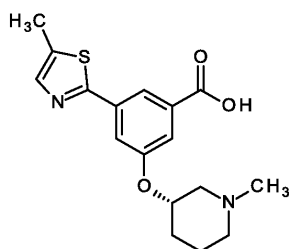
Промежуточное соединение 57: 3-{[(3S)-1-метилпиперидин-3-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензонитрил



К раствору промежуточного соединения 27АО (510 мг, 1.28 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (0.5 мл, 6.49 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли ДХМ и выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученные твердые вещества растворяли в DCE (3 мл), затем добавляли 37%-ный раствор формальдегида в воде (1 мл, 1.08 ммоль) и уксусную кислоту (0.1 мл, 1.04 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 15 мин перед тем, как порциями добавляли STAB (540 мг, 2.55 ммоль), и затем смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали дополнительным ДХМ. Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-TBME, от 2:3 до 0:1) с получением 172 мг (выход 43%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.85 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=314$ (M+H)⁺.

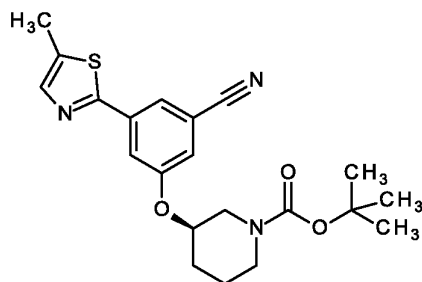
Промежуточное соединение 28АО: 3-{[(3S)-1-метилпиперидин-3-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



Промежуточное соединение 57 (172 мг, 0.55 ммоль) и 2 М раствор NaOH (5.5 мл, 11.0 ммоль) вместе нагревали при 110°C в запаянной трубке в течение 6 ч. При охлаждении до КТ смесь подкисляли до pH 11 и экстрагировали смесью 1РА/CHCl₃ (1:4) (3×15 мл). Объединенную органику сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 130 мг (выход 71%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.80 мин, МС (ESI-положит.) m/z=333 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 27АР: трет-бутил (3R)-3-[3-циано-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат

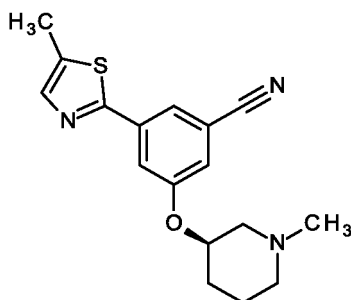


К раствору трет-бутил (3S)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (415 мг, 2.06 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 88 мг, 2.2 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч перед тем, как добавляли промежуточное соединение 26 (300 мг, 1.38 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, и затем распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органику промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 4:1 до 1:4) с получением 452 мг (выход 82%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.72 (t, J=1.3 Гц, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.38 (tt, J=6.9, 3.4 Гц, 1H), 4.02-3.09 (m, 4H), 2.53 (d, J=0.9 Гц, 3H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.95-1.71 (m, 2H), 1.61-1.30 (m, 10H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.38 мин, МС (ESI-положит.) m/z=400 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 58: 3-{[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензонитрил

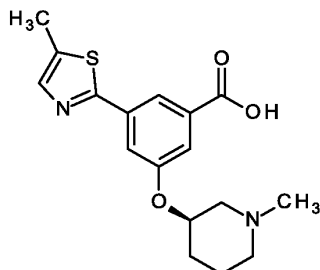


К Промежуточному соединению 27АР (452 мг, 1.28 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (0.4 мл, 5.19 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли ДХМ и выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученные твердые вещества растворяли в DCE (3 мл), и затем добавляли 37%-ный раствор формальдегида в воде (0.4 мл, 5.33 ммоль) и уксусную кислоту (0.1 мл, 1.04 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 15 мин перед тем, как порциями добавляли STAB (480 мг, 2.27 ммоль), и затем смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали дополнительным ДХМ. Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали

при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-ТВМЕ, от 2:3 до 0:1) с получением 183 мг (выход 52%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.84 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=314$ (M+H)⁺.

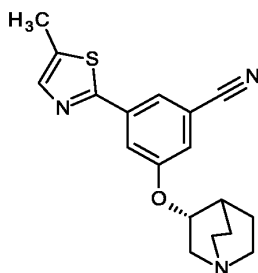
Промежуточное соединение 28AR: 3-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



Промежуточное соединение 58 (183 мг, 0.58 ммоль) и 2 М раствор NaOH (5.8 мл, 11.6 ммоль) нагревали вместе при 110°C в запаянной трубке в течение 6 ч. При охлаждении до КТ смесь подкисляли до pH 11 и экстрагировали смесью IPA/CHCl₃ (1:4) (3×15 мл). Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 185 мг (выход 95%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.81 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=333$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 27AR: 3-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензонитрил

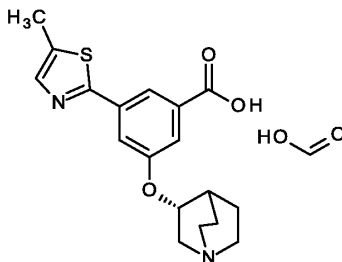


К перемешиваемому раствору гидрохлорида (3R)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ола (0.29 г, 1.79 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 137 мг, 3.44 ммоль). После перемешивания смеси в течение 15 мин, одной порцией добавляли промежуточное соединение 26 (0.3 г, 1.38 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали на солевой раствор и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 3:2 до 0:1, с последующим элюированием смесями EtOAc-MeOH, от 1:0 до 4:1) с получением 258.8 мг (выход 51%) указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы, которая кристаллизовалась при стоянии.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.70 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.64 (dd, J=2.4, 1.6 Гц, 1H), 7.54 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.11 (dd, J=2.4, 1.3 Гц, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.96-2.79 (m, 4H), 2.54 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.80 (ddt, J=14.0, 9.3, 4.3 Гц, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.94 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=326$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28AR: 3-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота - муравьиная кислота



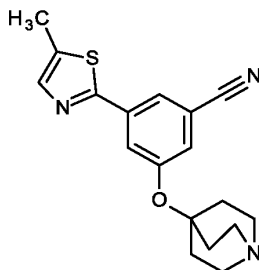
Промежуточное соединение 27AR (258 мг, 0.7 ммоль) перемешивали в 2 М растворе NaOH (3.5 мл) и ДМСО (3.5 мл) при 110°C в течение 3 ч. После охлаждения до КТ смесь медленно подкисляли до pH ~2

перед тем, как концентрировали при пониженном давлении с получением сырого вещества в ДМСО. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А). Содержащие продукт фракции концентрировали и остаток лиофилизировали из смеси MeCN/вода с получением 146.4 мг (выход 53%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.44 (d, $J=13.1$ Гц, 1H), 3.04-2.77 (m, 4H), 2.21 (d, $J=11.9$ Гц, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.51 (s, 1H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.91 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=345$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 27AS: 3-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-4-илокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензонитрил

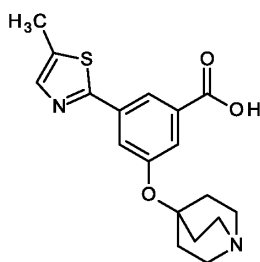


К перемешиваемому раствору хинуклидин-4-ола (250 мг, 1.97 ммоль) в сухом ДМФА (4 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 78 мг, 1.95 ммоль). После перемешивания смеси в течение 15 мин одной порцией добавляли промежуточное соединение 26 (286 мг, 1.31 ммоль) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Добавляли дополнительную порцию NaH (78 мг, 1.95 ммоль) вместе с DBU (1 мл), и в заключение добавляли промежуточное соединение 26 (286 мг, 1.31 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали в EtOAc. Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А). Содержащие продукт фракции концентрировали и остаток лиофилизировали из смеси MeCN/вода с получением 111 мг (выход 26%) указанного в заголовке соединения в виде бежевого порошка.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 7.86 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.72 (t, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 6H), 2.53 (d, 3H), 1.90-1.76 (m, 6H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.00 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=326$ (M+H) $^+$.

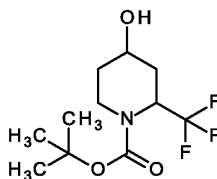
Промежуточное соединение 28AS: 3-(1-азабицикло[2.2.2]окт-4-илокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



Промежуточное соединение 27AS (111 мг, 0.34 ммоль) суспендировали в 2 М растворе NaOH (2.5 мл) и нагревали до 120°C в запаянной трубке в течение 1 ч с получением желтого раствора. Смесь подкисляли до pH 6 и концентрировали при пониженном давлении с получением 531 мг (выход >100%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. Сырое вещество использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.90 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=345$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 65: трет-бутил-4-гидрокси-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат, в виде смеси 2-х цис-изомеров

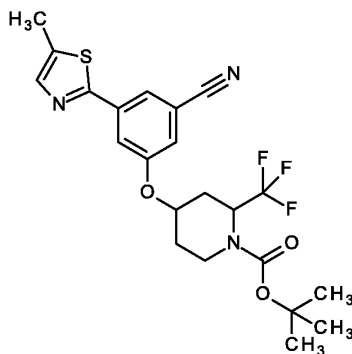


Борогидрид натрия (71 мг, 1.87 ммоль) добавляли при -10°C к раствору 1-бос-2-трифторметилпиперидин-4-она (250 мг, 0.94 ммоль) в MeOH (8 мл) и реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 1 ч. Добавляли насыщ. водн. раствор NH_4Cl (3 мл), и полученной смеси давали на-

греться до КТ. МеОН удаляли при пониженном давлении, и полученный водный слой экстрагировали ДХМ (4x5 мл). Объединенную органику промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 247.6 мг (выход 98%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 4.84-4.62 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.39-3.18 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.91-1.57 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

Промежуточное соединение 27АТ: трет-бутил-4-[3-циано-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат, в виде смеси 2-х цис-изомеров

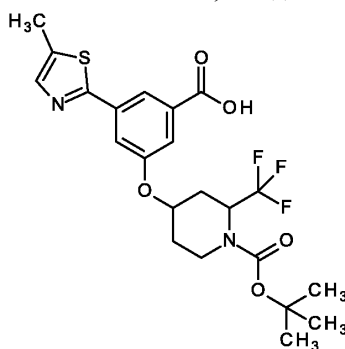


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 65 (125 мг, 0.467 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 19 мг, 0.49 ммоль) с получением белого осадка. После перемешивания смеси в течение 15 мин, одной порцией добавляли промежуточное соединение 26 (85 мг, 0.39 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали на солевой раствор и экстрагировали в EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, отделяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 100:1 до 3:2) с получением 111.1 мг (выход 61%) указанного в заголовке соединения в виде коричневой смолы.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.71 (t, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.54 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.14 (dd, $J=2.3, 1.3$ Гц, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.54 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.36 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 2.13-1.97 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.48 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=468$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 28АТ: 3-{[1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота, в виде смеси 2-х цис-изомеров

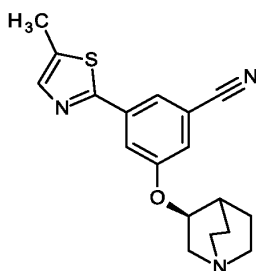


Промежуточное соединение 27АТ (111 мг, 0.22 ммоль) перемешивали в 2 М растворе NaOH (1.5 мл) и ДМСО (1.5 мл) при 130°C в течение 3 ч. После охлаждения до КТ органику удаляли при пониженном давлении, затем остаток разбавляли водой (3 мл) и медленно подкисляли до pH ~4 с помощью 1 М раствора HCl, и затем экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Объединенную органику сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 104.8 мг (выход 83%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.19 (t, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.85-4.70 (m, 2H), 4.07 (d, $J=19.4$ Гц, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.53 (d, $J=1.0$ Гц, 3H), 2.38 (d, $J=15.5$ Гц, 1H), 2.14-2.07 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.34 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=487$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 27АУ: 3-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензонитрил

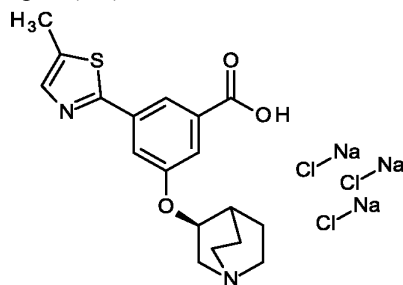


(S)-Хинуклидин-3-ол (0.758 г, 5.96 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл) при КТ при перемешивании. Добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 458 мг, 11.46 ммоль) и смеси давали перемешиваться в течение 15 мин. Добавляли промежуточное соединение 26 (1.0 г, 4.58 ммоль), и смеси давали перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь, перед тем, как концентрировали при пониженном давлении, гасили водой. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 0:1) с получением 386 мг (выход 23%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 7.82 (t, J=1.3, 1H), 7.67 (d, J=1.2, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.50 (dd, J=2.3, 1.3, 1H), 4.65 (dd, J=7.3, 3.3, 1H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 4H), 2.52 (d, J=0.9, 3H), 2.08 (q, J=2.9, 1H), 1.81 (dddt, J=12.5, 10.0, 5.1, 2.9, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.35 (dtd, J=11.4, 8.1, 7.6, 2.9, 1H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=1.91 мин, МС (ESI-положит.): m/z=326 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28AU: 3-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота - хлорид натрия (1:3)

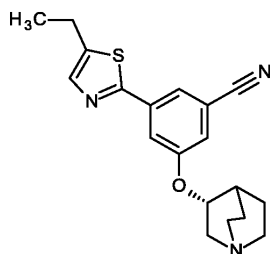


Промежуточное соединение 27AU (386 мг, 1.04 ммоль, 88%) растворяли при перемешивании в EtOH (5 мл) в запаянной трубке при КТ и добавляли 2 М раствор NaOH (1.57 мл, 3.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч с последующим перемешиванием при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили 2 М раствором HCl (1.57 мл, 3.13 ммоль) перед тем, как концентрировали при пониженном давлении с получением 449 мг (выход 83%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSCM6): δ [м.д.] 7.87 (s, 1H), 7.57 (d, J=1.2, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.84-2.59 (m, 5H), 2.49 (s, 3H), 2.05 (q, J=3.0, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.55 (dddd, J=12.5, 8.9, 6.3, 2.8, 1H), 1.38-1.26 (m, 1H).

ЖХМС (аналитический метод A) В.у.=0.93 мин, МС (ESI-положит.): m/z=345 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 27AV: 3-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)бензонитрил



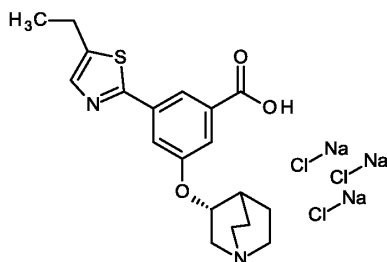
К перемешиваемому раствору гидрохлорида (3R)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ола (0.37 г, 2.24 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 172 мг, 4.3 ммоль). После перемешивания смеси в течение 15 мин одной порцией добавляли промежуточное соединение 29 (0.4 г, 1.72 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь выливали на солевой раствор и экстрагировали в EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование ДХМ-МеОН, от 1:0 до 4:1) с получением 374.9 мг (выход 64%) указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.71 (t, J=1.3 Гц, 1H), 7.64 (dd, J=2.3, 1.6 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.11 (dd, J=2.4, 1.3 Гц, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 3.34 (ddd, J=14.3, 7.9, 2.0 Гц, 1H), 3.04-2.76 (m, 7H),

2.19 (q, $J=3.1$ Гц, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.79 (ddt, $J=14.0, 9.6, 4.3$ Гц, 1H), 1.60 (dtd, $J=13.4, 6.1, 3.0$ Гц, 1H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.37 (t, $J=7.5$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.03 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=340$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28AV: 3-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота - хлорид натрия (1:3)

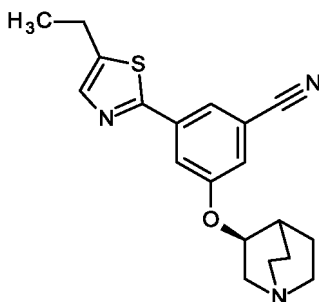


Промежуточное соединение 27AV (375 мг, 1.11 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл) и добавляли 2 М раствор NaOH (1.7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в запаянной трубке в течение 8 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления HCl (2 М, 1.7 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 602 мг (количественный выход) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 7.97 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 4.81-4.69 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 2H), 3.04-2.80 (m, 6H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.13-1.92 (m, 1H), 1.87-1.68 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.5$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.94 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=359$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 27AW: 3-[(3S)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)бензонитрил

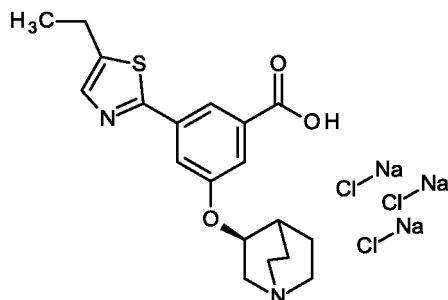


К перемешиваемому раствору (3S)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-ола (0.29 г, 2.24 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли 60% дисперсию NaNH в минеральном масле (103 мг, 2.6 ммоль). После перемешивания смеси в течение 15 мин одной порцией добавляли промежуточное соединение 29 (0.4 г, 1.72 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь выливали на солевой раствор и экстрагировали в EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование ДХМ-МеОН, от 1:0 до 4:1) с получением 406 мг (выход 69%) указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.71 (t, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.11 (dd, $J=2.4, 1.3$ Гц, 1H), 4.46 (dd, $J=7.3, 3.4$ Гц, 1H), 3.33 (ddd, $J=14.4, 8.0, 2.0$ Гц, 1H), 3.03-2.75 (m, 7H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.77 (ddt, $J=14.1, 9.9, 4.3$ Гц, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.37 (t, $J=7.5$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.03 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=340$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28AW: 3-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота - хлорид натрия(1:3)



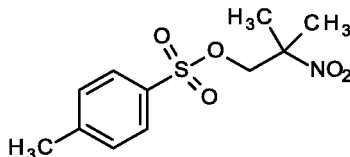
Промежуточное соединение 27AW (365 мг, 1.08 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл) и добавляли 2 М

раствор NaOH (1.6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в запаянной трубке в течение 8 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления HCl (2 М, 1.6 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 502 мг (выход 86%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМССМб): δ [м.д.] 7.97 (t, J=1.3 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57-7.44 (m, 2H), 4.82-4.67 (m, 1H), 3.49 (dd, J=13.6, 7.8 Гц, 1H), 3.08-2.79 (m, 7H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.08-1.87 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.61-1.43 (m, 1H), 1.28 (t, J=7.5 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.95 мин, МС (ESI-положит.): m/z=359 (M+H)⁺.

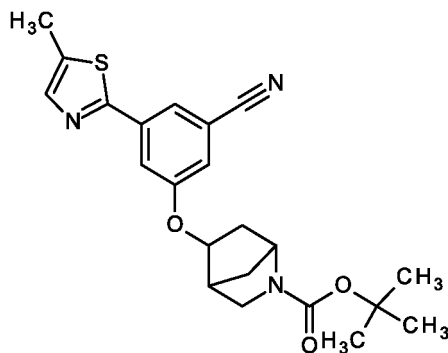
Промежуточное соединение 6АХ: 2-метил-2-нитропропил 4-метилбензолсульфонат



2-Метил-2-нитропропан-1-ол (0.5 г, 4.2 ммоль), триэтиламин (0.878 мл, 6.3 ммоль) и гидрохлорид триметиламина (40 мг, 0.42 ммоль) перемешивали в ДХМ (10 мл), и добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (1.2 г, 6.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1.5 ч. ТСХ (70% EtOAc в гептане) показывала полное протекание реакции, поэтому реакционную смесь обрабатывали N,N-димилэтан-1,2-диамином (0.28 мл, 2.52 ммоль) до израсходования непрореагировавшего TsCl. Реакционную смесь промывали 1 М раствором HCl (10 мл) и затем водой (10 мл) перед тем, как сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1.16 г (выход 99%) указанного в заголовке соединения в виде желтого кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.77 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.37 (d, J=8.0 Гц, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.60 (s, 6H).

Промежуточное соединение 27АЗ: трет-бутил 5-[3-циано-5-(5-метилтиазол-2-ил)фенокси]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат

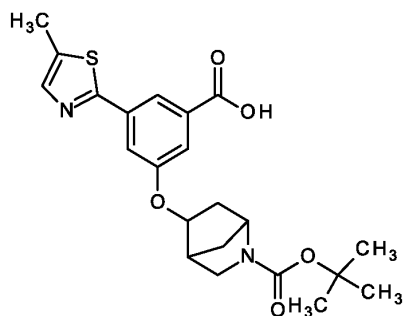


К перемешиваемому раствору трет-бутил 5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (254 мг, 1.19 ммоль) в сухом ДМФА (4 мл) добавляли NaH (60%, 55 мг, 1.37 ммоль). После перемешивания смеси в течение 90 мин, к реакционной смеси одной порцией добавляли промежуточное соединение 26 (200 мг, 0.92 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакцию останавливали и смесь выливали в солевой раствор и экстрагировали, используя этилацетат. Органический слой промывали соевым раствором, отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (основной силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 6:2 до 0:1, с последующим элюированием смесями EtOAc-MeOH, от 1:0 до 4:1) с получением 388 мг (выход 86%) указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.50 (d, J=6.1 Гц, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.54 (d, J=1.1 Гц, 3H), 1.87 (d, J=10.0 Гц, 1H), 1.72-1.59 (m, 5H), 1.47 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.47 мин, МС (ESI-положит.): m/z=356 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28АЗ: 3-[(2-трет-бутоксикарбонил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)окси]-5-(5-метилтиазол-2-ил)бензойная кислота

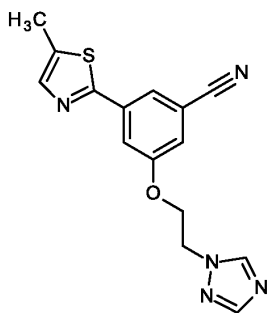


Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 27AZ (388 мг, 0.94 ммоль) в 2 М растворе NaOH (4.71 мл) и ДМСО (4.5 мл) нагревали до 110°C в течение 3 ч. После охлаждения до КТ смесь медленно подкисляли до pH ~2 перед тем, как сушили, используя прибор Genevac, с получением сырого вещества в остаточном ДМСО. Сырое вещество вносили в минимальное количество MeOH и соль удаляли с помощью фильтрования. MeOH удаляли и вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод В) с получением 49 мг (выход 12%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.24 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.30 (d, J=62.5 Гц, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.08 (dd, J=54.7, 10.4 Гц, 1H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.54 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.42-2.30 (m, 1H), 1.92 (d, J=9.9 Гц, 1H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.36 мин, МС (ESI-положит.): m/z=431 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 27BA: 3-(5-метилтиазол-2-ил)-5-[2-(1,2,4-триазол-1-ил)этокси]бензонитрил

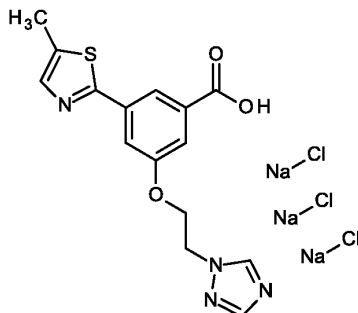


Приготовляли раствор 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этанола (465 мг, 4.11 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл). Добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 205 мг, 5.14 ммоль), и раствор перемешивали в течение 90 мин, после чего добавляли промежуточное соединение 26 (747 мг, 3.42 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Затем к реакционной смеси добавляли солевой раствор, и реакционный раствор экстрагировали этилацетатом. Раствор промывали водой и органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Biotage Isolera™ хроматография (силикагель, элюирование ДХМ-МеОН, от 1:0 до 4:1) давала 604 мг (выход 48%) указанного в заголовке соединения в виде воскообразного твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.22 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 4.61 (t, J=5.0 Гц, 2H), 4.44 (t, J=5.0 Гц, 2H), 2.53 (s, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.09 мин, МС (ESI-положит.): m/z=333.95 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28BA: 3-(5-метилтиазол-2-ил)-5-[2-(1,2,4-триазол-1-ил)этокси]бензойная кислота - хлорид натрия (1:3)

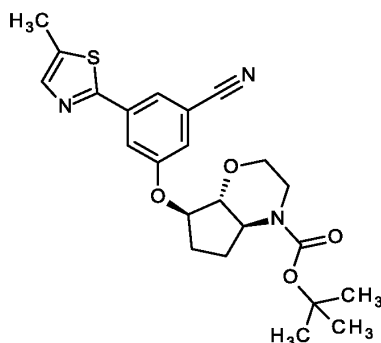


Промежуточное соединение 27BA (604 мг, 1.94 ммоль) растворяли в EtOH (4 мл) и добавляли 2 М раствор NaOH (2.91 мл). Реакционную смесь перемешивали в микроволновой печи при 130°C в течение 1 ч. По завершении перемешивания, реакционную смесь гасили 2 М раствором HCl (2.91 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 572 мг (выход 58%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] 8.60 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.60 (t, $J=5.0$ Гц, 2H), 4.41 (t, $J=5.0$ Гц, 2H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.00 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=333(\text{M}+\text{H})^+$.

Промежуточное соединение 27BC: трет-бутил (4aS,7R,7aR)-7-[3-циано-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]октагидроциклопента[b]морфолин-4-карбоксилат

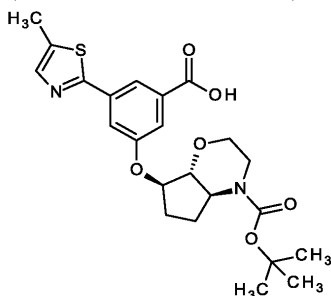


К перемешиваемому раствору трет-бутил (4aS,7R,7aR)-7-гидроксиоктагидроциклопента[b]морфолин-4-карбоксилата (215 мг, 0.88 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) в трехгорлой высушенной феном колбе в атмосфере азота добавляли 60% дисперсию NaH в минеральном масле (37 мг, 0.92 ммоль), и смесь перемешивали в течение 15 мин перед тем, как одной порцией добавляли промежуточное соединение 26 (161 мг, 0.74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Реакционную смесь выливали на воду и экстрагировали EtOAc (x 2). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (силикагель, элюирование смесями гептан/EtOAc, от 1:0 до 3:2) с получением 262 мг (выход 68%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.74 (t, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.53 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.19 (dd, $J=2.3, 1.3$ Гц, 1H), 4.62 (ddd, $J=9.3, 7.9, 4.6$ Гц, 1H), 4.03 (ddd, $J=11.6, 3.5, 1.5$ Гц, 1H), 3.89 (d, $J=13.1$ Гц, 1H), 3.69 (td, $J=11.8, 2.9$ Гц, 1H), 3.58 (dd, $J=10.2, 7.8$ Гц, 1H), 3.07-2.78 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.53 (d, $J=1.0$ Гц, 3H), 2.32 (dq, $J=14.3, 9.3$ Гц, 1H), 2.16-1.94 (m, 1H), 1.79 (ddd, $J=14.3, 10.6, 4.4$ Гц, 1H), 1.47 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.43 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=442.0(\text{M}+\text{H})^+$.

Промежуточное соединение 28BC: 3-{[(4aS,7R,7aR)-4-[(трет-бутоксикарбонил]октагидроциклопента[b]морфолин-7-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота

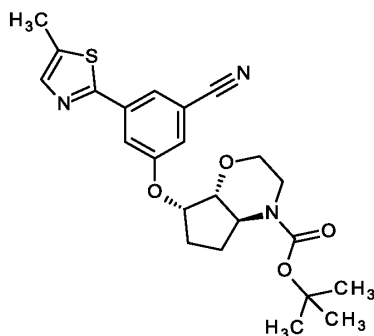


Промежуточное соединение 27BC (258 мг, 2.01 ммоль) перемешивали в 2 М растворе NaOH (2.8 мл) и ДМСО (2.8 мл) при 110°C в течение 3 ч. Смесь медленно подкисляли до pH ~4 с помощью 2 М раствора HCl, в результате чего образовывался не совсем розовый осадок. Осадок отфильтровывали и сушили путем вакуум-фильтрования с получением 155 мг (выход 58%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-розового твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.31 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.58 (d, $J=0.9$ Гц, 1H), 4.68 (td, $J=9.0, 4.6$ Гц, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.90 (d, $J=13.3$ Гц, 1H), 3.72 (td, $J=11.7, 2.8$ Гц, 1H), 3.63 (dd, $J=10.1, 7.9$ Гц, 1H), 3.05-2.89 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.52-2.49 (m, 1H), 2.36 (dq, $J=14.2, 9.1$ Гц, 1H), 2.07 (dt, $J=22.4, 10.3$ Гц, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.28 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=461.1(\text{M}+\text{H})^+$.

Промежуточное соединение 27BD: трет-бутил (4aS,7S,7aR)-7-[3-циано-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]октагидроциклопента[b]морфолин-4-карбоксилат

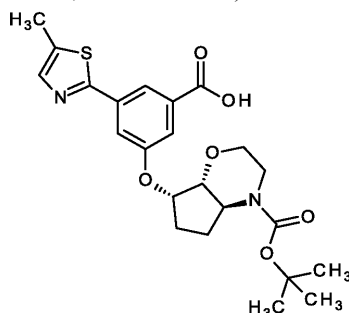


К перемешиваемому раствору трет-бутил (4aS,7S,7aR)-7-гидроксиоктагидроциклопента[b]морфолин-4-карбоксилата (215 мг, 0.88 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) в трехгорлой высушенной феном колбе в атмосфере азота добавляли 60% дисперсию NaH в минеральном масле (37 мг, 0.92 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин перед тем, как одной порцией добавляли промежуточное соединение 26 (161 мг, 0.74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3.5 ч. Реакционную смесь выливали на воду и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 3:2) с получением 338 мг (выход 85%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-розового твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.73 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.52 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.19 (dd, J=2.3, 1.3 Гц, 1H), 4.84-4.71 (m, 1H), 4.05 (ddd, J=11.6, 3.4, 1.6 Гц, 1H), 3.86 (d, J=13.5 Гц, 1H), 3.69 (td, J=11.7, 2.8 Гц, 1H), 3.46 (td, J=10.5, 6.8 Гц, 1H), 3.33 (dd, J=10.5, 4.6 Гц, 1H), 3.00 (ddd, J=13.6, 11.9, 3.6 Гц, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.53 (d, J=0.9 Гц, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.40 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=442.0$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28BD: 3-{[(4aS,7S,7aK)-4-[(трет-бутоксикарбонил]октагидроциклопента[b]морфолин-7-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота

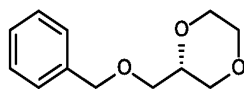


Промежуточное соединение 27BD (333 мг, 0.62 ммоль) растворяли в EtOH (3 мл) и добавляли 2 М раствор NaOH (1.2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакцию останавливали, смесь охлаждали до температуры окружающей среды и этанол удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь подкисляли до pH ~4 путем добавления 2 М раствора HCl, в результате чего образовывался белый осадок. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением 244 мг (выход 77%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.24 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.93 (t, J=5.4 Гц, 1H), 4.20-4.08 (m, 1H), 3.88 (d, J=13.4 Гц, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.52 (td, J=10.5, 6.8 Гц, 1H), 3.38 (dd, J=10.6, 4.8 Гц, 1H), 3.05 (td, J=13.6, 3.6 Гц, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.37 (dd, J=20.9, 10.1 Гц, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.26 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=461.1$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 83: (2S)-2-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан

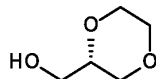


К раствору (2R)-3-(бензилокси)пропан-1,2-диола (2 г, 11 ммоль) и бромида тетра-н-бутиламмония (0.71 г, 2.2 ммоль) в дихлорэтано (52 мл) добавляли гидроксид натрия (26.3 г, 0.66 моль) в виде раствора в воде (25 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительные количества дихлорэтана (52 мл) и гидроксида натрия (26.3 г, 0.66 моль) в виде раствора в воде (25 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение еще 48 ч. Реакционную смесь фильтро-

вали под вакуумом, промывая этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и слои разделяли. Органический слой дополнительно промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 1:1) с получением 1.25 г (выход 54%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.40-7.27 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.86-3.57 (m, 6H), 3.52-3.37 (m, 3H).

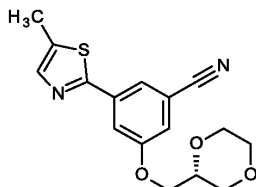
Промежуточное соединение 84: (2S)-1,4-диоксан-2-илметанол



К раствору промежуточного соединения 83 (1.25 г, 4.74 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли 10% палладий на угле (192 мг) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку Целита®, промывая EtOAc, и концентрировали при пониженном давлении с получением 630 мг (выход 89%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 3.85-3.67 (m, 5H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.55 (dd, $J=11.7$, 5.9 Гц, 1H), 3.46 (dd, $J=11.1$, 10.0 Гц, 1H), 1.75 (s, 1H).

Промежуточное соединение 27BE: 3-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензонитрил

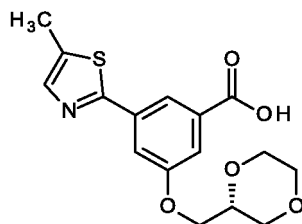


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 84 (250 мг, 1.76 ммоль) в сухом ДМФА (7 мл) добавляли 60% дисперсию NaNH в минеральном масле (88 мг, 2.20 ммоль). После перемешивания смеси в течение 15 мин, одной порцией добавляли промежуточное соединение 26 (385 мг, 1.76 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1.5 ч. Реакционную смесь затем выливали в солевой раствор и экстрагировали в EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 20:9) с получением 460 мг (выход 82%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.75 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.18 (dd, $J=2.3$, 1.2 Гц, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.82 (td, $J=11.7$, 11.1, 2.6 Гц, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.68 (td, $J=11.5$, 3.2 Гц, 1H), 3.56 (dd, $J=11.4$, 9.3 Гц, 1H), 2.54 (s, 3H).

ЖХМС (аналитический метод A) В.у.=1.17 мин, MC (ESI-положит.): $m/z=317.0$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28BE: 3-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота

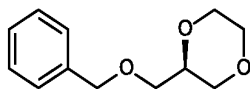


Промежуточное соединение 27BE (455 мг, 1.44 ммоль) растворяли в EtOH (7 мл) и добавляли 2 М раствор NaOH (2.9 мл). Реакционную смесь перемешивали в микроволновой печи при 130°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали, смесь охлаждали до температуры окружающей среды и этанол удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь подкисляли до pH ~4 путем добавления 2 М раствора HCl, в результате чего образовывался белый осадок. Осадок собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили в вакуумном сушильном шкафу в течение ночи с получением 480 мг (выход 99%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.33 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.83 (td, $J=11.7$, 11.2, 2.5 Гц, 1H), 3.77 (d, $J=11.0$ Гц, 1H), 3.69 (td, $J=11.3$, 3.0 Гц, 1H), 3.59 (t, $J=10.7$ Гц, 1H), 2.54 (s, 3H).

ЖХМС (аналитический метод A) В.у.=1.05 мин, MC (ESI-положит.): $m/z=336.0$ (M+H)⁺.

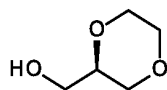
Промежуточное соединение 85: (2R)-2-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан



К раствору (2S)-3-(бензилокси)пропан-1,2-диола (0.8 г, 4.4 ммоль) и бромида тетра-н-бутиламмония (283 мг, 0.88 ммоль) в дихлорэтано (21 мл) добавляли гидроксид натрия (10.5 г, 0.26 моль) в виде раствора в воде (10 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительные количества дихлорэтана (21 мл) и гидроксида натрия (10.5 г, 0.26 моль) в виде раствора в воде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение еще 48 ч. Реакционную смесь фильтровали под вакуумом, промывая этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и слои разделяли. Органический слой дополнительно промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:1 до 1:1) с получением 560 мг (выход 60%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.40-7.27 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.86-3.60 (m, 6H), 3.52-3.38 (m, 3H).

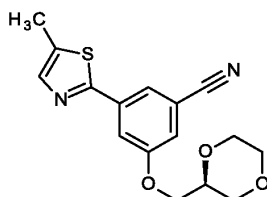
Промежуточное соединение 86: (2R)-1,4-диоксан-2-илметанол



К раствору промежуточного соединения 85 (560 мг, 2.47 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли 10% палладий на угле (100 мг) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 ч. Раствор фильтровали через набивку Целита®, промывая EtOAc, и концентрировали при пониженном давлении с получением 260 мг (выход 89%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 3.87-3.66 (m, 5H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.54 (dd, J=11.7, 5.9 Гц, 1H), 3.46 (t, J=10.6 Гц, 1H), 1.95 (s, 1H).

Промежуточное соединение 27BF: 3-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензонитрил

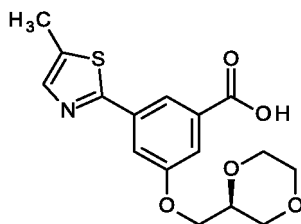


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 86 (250 мг, 2.12 ммоль) в сухом ДМФА (7 мл) добавляли 60% дисперсию NaN в минеральном масле (88 мг, 2.20 ммоль). После перемешивания смеси в течение 15 мин, одной порцией добавляли промежуточное соединение 26 (385 мг, 1.76 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2.5 ч. Реакционную смесь затем выливали в солевой раствор и экстрагировали в этилацетат. Органический слой промывали соевым раствором, отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 20:9) с получением 400 мг (выход 72%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.82 (td, J=11.7, 11.2, 2.6 Гц, 1H), 3.76 (d, J=12.1 Гц, 1H), 3.68 (td, J=11.3, 3.2 Гц, 1H), 3.56 (dd, J=11.4, 9.3 Гц, 1H), 2.54 (s, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.17 мин, МС (ESI-положит.): m/z=317.0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28BF: 3-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



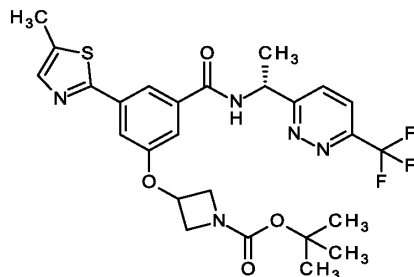
Промежуточное соединение 27BF (395 мг, 1.25 ммоль) растворяли в этаноле (6 мл) и добавляли 2 М раствор NaOH (2.5 мл). Реакционную смесь перемешивали в микроволновой печи при 130°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали, смесь охлаждали до температуры окружающей среды и этанол удаляли при

пониженном давлении. Полученную смесь подкисляли до pH ~4 путем добавления 2 М раствора HCl, в результате чего образовывался белый осадок. Осадок собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили в вакуумном сушильном шкафу в течение ночи с получением 380 мг (выход 89%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 13.32 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.15-4.04 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.84 (d, J=11.4 Гц, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.05 мин, МС (ESI-положит.): m/z=336.0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 34: трет-бутил 3-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}карбамоил)фенокси]азетидин-1-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 5AD (185 мг, 0.47 ммоль), промежуточного соединения XVIII (130 мг, 0.57 ммоль) и DIPEA (248 мкл, 1.42 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли NATU (270 мг, 0.71 ммоль) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли ДХМ (1 мл) и сырой продукт реакции промывали водой (1 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 9:1 до 1:9) с получением 248 мг (выход 63%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.91 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.51 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.42 (dd, J=2.4, 1.4 Гц, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.07-4.92 (m, 1H), 4.35 (dd, J=9.7, 6.4 Гц, 2H), 4.01 (dd, J=9.5, 3.7 Гц, 2H), 2.52 (d, J=1.1 Гц, 3H), 1.75 (d, J=7.0 Гц, 3H), 1.44 (s, 9H).

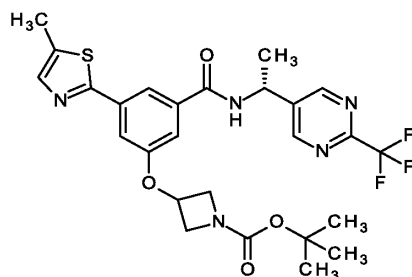
ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.49 мин, МС (ESI-положит.): m/z=508.1 (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для промежуточного соединения 34, следующие промежуточные соединения получали, используя NATU и подходящие исходные вещества - карбоновые кислоты и амины.

Промежут. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
35		Трет-бутил 4-[3-((1R)-1-[2-(6-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.90 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 6.79 – 6.52 (m, 2H), 5.35 (m, 1H), 4.61 (t, J = 7.3, 3.5 Гц, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.39 – 3.30 (m, 2H), 2.53 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 1.98 – 1.91 (m, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 5H), 1.47 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический Метод А) В.у. = 1.30 мин, m/z = 518 (M-tBu) ⁺ .
55		Трет-бутил (3-эндо)-3-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(6-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 6.70 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.77 – 4.69 (m, 1H), 4.31 – 4.09 (m, 2H), 2.57 – 2.49 (m, 3H), 2.35 – 1.88 (m, 8H+1H примесь), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.47 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический Метод А) В.у. = 1.45 мин, МС (ESI-положит.) m/z = 618 (M+H) ⁺ .

64		Трет-бутил 3-((3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси)-азебицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.86 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 6.58 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.73 (td, J = 10.6, 5.4 Гц, 1H), 4.38 – 4.11 (m, 2H), 2.47 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.82 – 1.60 (m, 7H), 1.49 (s, 9H).
72		3-((3-Гидроксибутан-2-ил)окси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси <i>транс</i> -изомеров	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.92 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.1 Гц, 4H), 1.32 – 1.23 (m, 6H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.22 мин, МС (ESI-положит.) m/z = 481 (M+H) ⁺ .
79		Трет-бутил-(4aS,7R,7aR)-7-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]гексагидроциклопента[b][1,4]оксазин-4(4aH)-карбоксилат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.90 – 7.82 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.70 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.65 (tt, J = 9.1, 4.6 Гц, 1H), 4.02 (d, J = 11.5 Гц, 1H), 3.89 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 3.70 (t, J = 11.5 Гц, 1H), 3.59 (dd, J = 10.1, 7.9 Гц, 1H), 3.05 – 2.87 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.49 – 2.45 (m, 1H), 2.43 – 2.26 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.76 (tt, J = 9.4, 4.6 Гц, 1H), 1.70 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.47 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический Метод А) В.у. = 1.41 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 634.2 (M+H) ⁺ .
81		Трет-бутил-(4aS,7S,7aR)-7-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]гексагидроциклопента[b][1,4]оксазин-4(4aH)-карбоксилат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (d, J = 3.6 Гц, 2H), 7.90 (d, J = 3.9 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.73 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.08 (d, J = 11.7 Гц, 1H), 3.87 (d, J = 13.6 Гц, 1H), 3.70 (t, J = 11.6 Гц, 1H), 3.56 – 3.42 (m, 1H), 3.33 (dd, J = 10.1, 4.3 Гц, 1H), 3.02 (td, J = 13.6, 3.6 Гц, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 4H), 2.27 (t, J = 15.1 Гц, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.71 (dd, J = 7.1, 1.8 Гц, 3H), 1.47 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический Метод А) В.у. = 1.37 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 634.2 (M+H) ⁺ .
93		3-((3-Гидроксибутан-2-ил)окси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид, в виде смеси 2-х <i>цис</i> -изомеров	ЖХМС (MSQ1, 7 мин) 82% @ В.у. = 3.11 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 481.1 (M+H) ⁺ .

Промежуточное соединение 33: трет-бутил 3-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]азетидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 5AD (205.6 мг, 0.527 ммоль), промежуточное соединение VI (121 мг, 0.632 ммоль) и DIPEA (367 мкл, 2.1 ммоль) объединяли в ДХМ (5 мл) и добавляли ТЗР (470 мкл, 0.79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (2×5 мл). Объединенную орга-

нику сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан- EtOAc , от 4:1 до 1:4) с получением 226 мг (выход 74%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.69 (d, $J=6.5$ Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.98 (ddd, $J=10.4, 6.4, 4.0$ Гц, 1H), 4.35 (dd, $J=9.6, 6.5$ Гц, 2H), 4.00 (dd, $J=9.7, 3.7$ Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.45 (s, 9H).

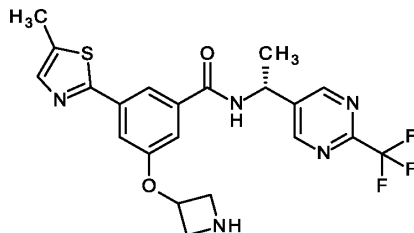
ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.33 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=508$ (M-tBu) $^+$.

По аналогии с методикой, описанной для промежуточного соединения 33, следующие промежуточные соединения получали, используя ТЗР и подходящие исходные вещества - карбоновые кислоты и амины.

Проме- жут. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
37		Трет-бутил (3S)-3-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]карбамоил)феноксипирролидин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d): δ [м.д.] 8.88 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 17.1$ Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.62 – 3.39 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.11 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 1.66 (d, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.39 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.84 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 578.15$ (M+H) $^+$.
41		Трет-бутил 4-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]карбамоил)феноксипиперидин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d): δ [м.д.] 7.87 (t, $J = 1.4$ Гц, 1H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.74 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.58 (dd, $J = 2.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 2.3, 1.5$ Гц, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.62 (tt, $J = 7.1, 3.4$ Гц, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.40 – 3.31 (m, 2H), 2.53 (d, $J = 1.1$ Гц, 3H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 7.0$ Гц, 5H), 1.47 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический Метод А) В.у. = 1.55 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 592.2$ (M+H) $^+$.
50		Трет-бутил 3-фтор-4-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]карбамоил)феноксипиперидин-1-карбоксилат, в виде смеси <i>транс</i> -изомеров	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.86 (d, $J = 1.4$ Гц, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 7.44 (t, $J = 3.5$ Гц, 1H), 6.64 (d, $J = 6.5$ Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.68 – 2.97 (m, 4H), 2.54 (d, $J = 1.1$ Гц, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.72 (d, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.48 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический Метод А) В.у. = 1.36 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 554$ (M-tBu) $^+$.
66		Трет-бутил 4-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]карбамоил)феноксипиперидин-2-(трифторметил)-1-карбоксилат, в виде смеси <i>транс</i> -изомеров	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d): δ [м.д.] 8.94 (d, $J = 1.2$ Гц, 2H), 7.84 (d, $J = 1.4$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (q, $J = 2.1$ Гц, 1H), 6.61 (d, $J = 6.5$ Гц, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.89 – 4.68 (m, 2H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 3.37 (t, $J = 12.7$ Гц, 1H), 2.54 (d, $J = 1.0$ Гц, 3H), 2.36 (dd, $J = 15.5, 2.1$ Гц, 1H), 2.08 (td, $J = 8.0, 7.5, 4.3$ Гц, 1H), 2.01 (d, $J = 14.0$ Гц, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.49 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический Метод А) В.у. = 1.49 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 604.00$ (M-tBu) $^+$.

68		3-(2-Метил-2-нитропропокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.96 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.56 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.37 (q, J = 9.8 Гц, 2H), 2.55 (d, J = 0.9 Гц, 3H), 1.80 – 1.68 (m, 9H). ЖХМС (Аналитический Метод А) В.у. = 1.44 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 510.0 (M+H) ⁺ .
69		Трет-бутил (1-([3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил)карбамоил]феноксиметил)циклопропил)карбамат	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.95 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 3H), 6.96 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.52 (d, J = 0.9 Гц, 3H), 1.73 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.42 (s, 9H), 0.96 – 0.87 (m, 4H). ЖХМС (Аналитический Метод А) 100% @ В.у. = 1.34 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 578.1(M+H) ⁺ .
73		Трет-бутил 5-[3-(5-метилтиазол-2-ил)-5-[[[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]карбамоил]феноксиметил]-2-азабикакло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.92 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 1H), 7.33 (br.s, 1H), 6.86 (d, J = 5.7 Гц, 1H), 5.39 – 5.32 (m, 1H), 4.53 – 4.47 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.28 (dd, J = 10.3, 3.6 Гц, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.75 (br.s, 1H), 2.52 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 1.89 – 1.83 (m, 1H), 1.70 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический Метод А) В.у. = 1.53 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 548 (M+H) ⁺ .

Промежуточное соединение 35: 3-(азетидин-3-илокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

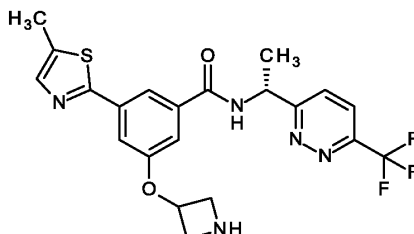


К раствору промежуточного соединения 33 (226 мг, 0.40 ммоль), растворенного в ДХМ (5 мл), добавляли ТФУ (0.3 мл, 4.0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ до прекращения выделения газа. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃, получая осадок. Его собирали с помощью фильтрования при пониженном давлении и сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением 188.7 мг (количественный выход) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] 9.42-9.09 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.17-4.92 (m, 1H), 4.03-3.76 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 2H), 1.62 (d, J=7.1 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.94 мин, МС (ESI-положит.): m/z=464.0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 36: 3-(азетидин-3-илокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид



К раствору промежуточного соединения 34 (248 мг, 0.30 ммоль, чистота 68%) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (0.1 мл) и затем перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток вносили в воду и подщелачивали до pH ~4 с помощью 10 М раствора NaOH с получением не совсем белого осадка, который собирали с помощью фильтрования с получением 81 мг (выход 53%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] 9.35 (d, $J=6.9$ Гц, 1H), 8.24 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (d, $J=11.9$ Гц, 2H), 5.52-5.45 (m, 1H), 5.17 (q, $J=5.8$ Гц, 1H), 3.92 (t, $J=7.6$ Гц, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 1.66 (d, $J=7.1$ Гц, 3H).

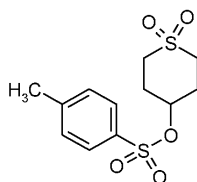
ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.88 мин, МС (ESI-положит.) m/z 464 ($\text{M}+\text{H}^+$).

По аналогии с методикой, описанной для промежуточного соединения 36, следующие промежуточные соединения получали, используя ТФУ и подходящие N-Вос защищенные аминные исходные вещества.

Проме- жут. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
40		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, в виде смеси 2-х диастереоизомеров	^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] 9.17 (d, $J = 7.1$ Гц, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.48 (dt, $J = 7.5, 3.9$ Гц, 1H), 3.15 (d, $J = 12.2$ Гц, 1H), 2.82 (dt, $J = 11.8, 4.4$ Гц, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.49 (ddt, $J = 13.1, 9.3, 5.1$ Гц, 1H).
43		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8.93 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 6.9$ Гц, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.51 (tt, $J = 8.4, 3.8$ Гц, 1H), 3.17 – 3.11 (m, 2H), 2.80 – 2.72 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 5H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.12, МС (ESI-положит.): $m/z = 493$ ($\text{M}+\text{H}^+$).
46		3-(2-Азаспиро[3.3]гепт-6-илокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] 9.22 (d, $J = 7.1$ Гц, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 10.2$ Гц, 2H), 5.29 (m, 1H), 4.78 (p, $J = 6.7$ Гц, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.81 (dd, $J = 12.4, 6.8$ Гц, 2H), 2.30 (dd, $J = 13.2, 6.6$ Гц, 2H), 1.61 (d, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.20 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 504$ ($\text{M}+\text{H}^+$).
51		3-[(3-Фторпиперидин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, в виде смеси транс-изомеров	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.86 (d, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 5.8$ Гц, 1H), 5.35 (q, $J = 7.1$ Гц, 1H), 4.66 – 4.49 (m, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 13.2$ Гц, 1H), 2.88 (dd, $J = 13.0, 7.4$ Гц, 1H), 2.74 (dd, $J = 12.6, 9.3$ Гц, 1H), 2.54 (d, $J = 1.0$ Гц, 3H), 2.17 (d, $J = 10.7$ Гц, 1H), 1.71 (t, $J = 7.3$ Гц, 4H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.28 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 510.0$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

67		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R,4S)-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил]окси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, в виде смеси <i>цис</i> - изомеров	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.86 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 6.62 (d, J = 5.3 Гц, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.44 (tt, J = 9.7, 4.2 Гц, 1H), 3.33 – 3.22 (m, 2H), 2.78 (t, J = 11.9 Гц, 1H), 2.54 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.33 (ddt, J = 9.7, 4.7, 2.3 Гц, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.62 – 1.56 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.59 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 560 (M+H) ⁺ .
70		3-[(1-Аминоциклопропил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (Аналитический Метод А) В.у. = 0.97 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 478 (M+H) ⁺ .
74		3-(2-Азабицикло[2.2.1]гептан-5-илокси)-5-(5-метилтиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (Аналитический Метод А) В.у. = 0.95 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 504.3 (M+H) ⁺ .
76		3-[(1R,3S,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	Использовали на следующей стадии сырым
77		3-[(1R,3R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	Использовали на следующей стадии сырым
80		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(4aS,7R,7aR)-октагидроциклопента[b][1,4]оксазин-7-илокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.90 – 7.82 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.68 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.68 (dq, J = 9.5, 5.5 Гц, 1H), 3.97 (d, J = 11.4 Гц, 1H), 3.72 (t, J = 11.3 Гц, 1H), 3.54 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 3.05 – 2.87 (m, 2H), 2.74 (td, J = 11.1, 6.6 Гц, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.81 – 1.73 (m, 2H), 1.70 (d, J = 7.1 Гц, 4H). ЖХМС (Аналитический Метод А) В.у. = 0.98 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 534.1 (M+H) ⁺ .
82		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(4aS,7S,7aR)-октагидроциклопента[b][1,4]оксазин-7-илокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (d, J = 3.5 Гц, 2H), 7.85 (d, J = 3.9 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.70 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.85 (q, J = 4.8 Гц, 1H), 4.03 (d, J = 11.6 Гц, 1H), 3.74 (t, J = 11.8 Гц, 1H), 3.32 (dd, J = 9.8, 3.7 Гц, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 3.06 (td, J = 12.1, 3.2 Гц, 1H), 2.94 (d, J = 11.7 Гц, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 1H), 1.70 (dd, J = 7.1, 2.2 Гц, 3H), 1.50 – 1.34 (m, 1H). ЖХМС (Аналитический Метод А) В.у. = 0.97 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 534.1 (M+H) ⁺ .

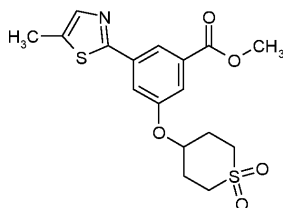
Промежуточное соединение 6AY: 1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил метилбензолсульфонат 4-



Смесь тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ол 1,1-диоксида (660 мг, 4.39 ммоль), 4-метилбензолсульфонилхлорида (922 мг, 4.83 ммоль), ТЕА (920 мкл, 6.6 ммоль), гидрохлорида триметиламина (42.0 мг, 439 мкмоль) в ДХМ (5.4 мл) перемешивали при КТ до полного превращения. Добавляли ДХМ и воду и слои разделяли. Органический слой упаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 1.03 г (выход 77%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 0.16-0.84 (m, 1H), 1.99-2.18 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 3.01-3.24 (m, 4H), 4.83 (dt, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.85 (d, 2H).

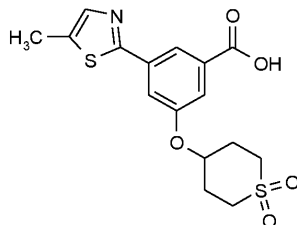
Промежуточное соединение 4AZ: метил 3-[(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



Смесь промежуточного соединения 3 (519 мг, 2.08 ммоль), промежуточного соединения 6AY (951 мг, 3.13 ммоль), Cs_2CO_3 (1.02 г, 3.13 ммоль) в ДМФА (15 мл) перемешивали при 90°C до полного превращения. Смесь упаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 680 мг (выход 86%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.10 мин, MC ES+ $m/z=382$ (M+H) $^+$.

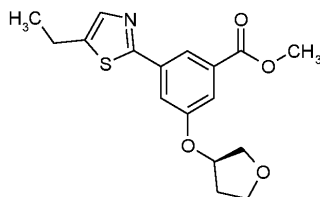
Промежуточное соединение 5AZ: 3-[(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



Смесь промежуточного соединения 4AZ (680 мг, 1.78 ммоль), водного раствора NaOH (356 мг, 8.91 ммоль, 2 М) и MeOH (50 мл) перемешивали при КТ до полного превращения. Растворитель упаривали при пониженном давлении и добавляли водный раствор HCl (2 М), доводя значение pH до 6. Водный слой отделяли и органический слой упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель) с получением 288 мг (выход 44%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.92 мин, MC ES+ $m/z=368$ (M+H) $^+$.

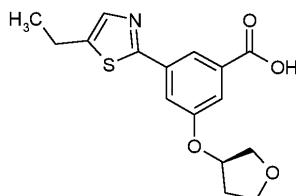
Промежуточное соединение 4BA: метил 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензоат



Смесь промежуточного соединения 8 (950 мг, 2.73 ммоль), 2-бром-5-этил-1,3-тиазола (681 мг, 3.55 ммоль), дихлорида [1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (334 мг, 409 мкмоль) и K_2CO_3 (6.5 мл, 1.0 М, 6.5 ммоль) в ТГФ (45 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником до полного превращения и упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА/MeOH) с получением 265 мг (выход 29%) указанного в заголовке соединения.

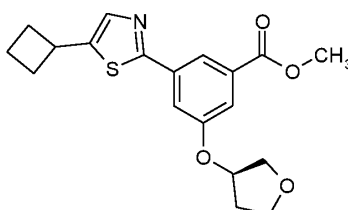
ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.33 мин, МС ES+ $m/z=334$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5BA: 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойная кислота



Раствор промежуточного соединения 4BA (265 мг, чистота 94%, 780 мкмоль) в MeOH (5 мл), ТГФ (5 мл) и водном растворе NaOH (780 мкл, 2.0 М, 1.6 ммоль) перемешивали при КТ до полного превращения. Добавляли воду и значение pH доводили до 2. Водную фазу экстрагировали ЭА, объединенные органические слои сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении с получением 252 мг (выход 100%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС, метод 1, МС ES+ $m/z=320$ (M+H)⁺.

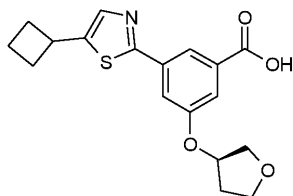
Промежуточное соединение 4BB: метил 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензоат



Смесь промежуточного соединения 8 (870 мг, 2.50 ммоль), 2-хлор-5-циклобутил-1,3-тиазола (564 мг, 3.25 ммоль), дихлорида [1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (306 мг, 375 мкмоль) и K₂CO₃ (6.0 мл, 1.0 М, 6.0 ммоль) в ТГФ (41 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником до полного превращения и упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 390 мг (выход 43%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.46 мин, МС ES+ $m/z=360$ (M+H)⁺.

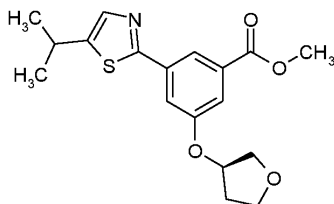
Промежуточное соединение 5BB: 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойная кислота



Раствор промежуточного соединения 4BB (390 мг, чистота 94%, 1.02 ммоль) в MeOH и водном растворе NaOH (1.5 мл, 2.0 М, 3.1 ммоль) перемешивали при КТ до полного превращения. Добавляли воду и значение pH доводили до 2. Водную фазу экстрагировали ЭА, объединенные органические слои сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении с получением 334 мг (95%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.23 мин, МС ES+ $m/z=346$ (M+H)⁺.

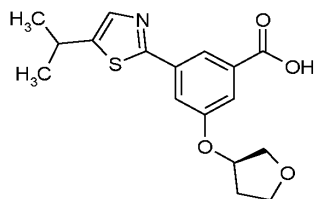
Промежуточное соединение 4BC: метил 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензоат



Смесь промежуточного соединения 8 (870 мг, 2.50 ммоль), 2-бром-5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазола (669 мг, 3.25 ммоль), дихлорида [1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (306 мг, 375 мкмоль) и K₂CO₃ (6.0 мл, 1.0 М, 6.0 ммоль) в ТГФ (41 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником до полного превращения и упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА/MeOH) с получением 451 мг (выход 52%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.41 мин, МС ES+: МС ES+ $m/z=348$ (M+H)⁺.

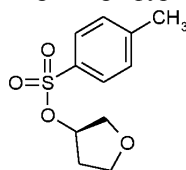
Промежуточное соединение 5BC: 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойная кислота



Раствор промежуточного соединения 4BC (390 мг, чистота 94%, 1.06 ммоль) в MeOH и водном растворе NaOH (1.6 мл, 2.0 М, 3.2 ммоль) перемешивали при КТ до полного превращения. Добавляли воду и значение pH доводили до 2. Водную фазу экстрагировали ЭА, объединенные органические слои сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении с получением 400 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.17 мин, МС ES+ $m/z=334$ (M+H)⁺.

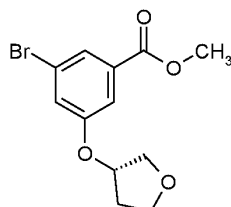
Промежуточное соединение 6AZ: (3R)-тетрагидрофуран-3-ил 4-метилбензолсульфонат



Смесь (3R)-тетрагидрофуран-3-ола (18 г, 204 ммоль), ТЕА (42.7 мл, 306 ммоль), гидрохлорида триметиламина (1.95 г, 20.4 ммоль) в ДХМ (626 мл) перемешивали при КТ в течение 20 мин. Добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (42.8 г, 225 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения. К реакционной смеси добавляли N,N-диметилендиамин (26.4 мл, 245 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин до израсходования непрореагировавшего 4-метилбензолсульфонилхлорида. Добавляли воду и смесь экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои упаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА/ДХМ/MeOH) с получением 41.0 г (выход 83%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] 1.79-1.95 (m, 1H), 2.08 (dtd, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.57-3.81 (m, 4H), 5.12 (ddt, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.81 (d, 2H).

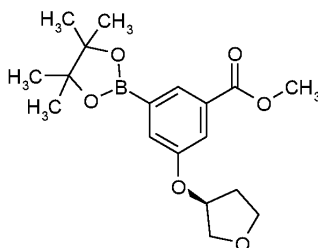
Промежуточное соединение 95: метил 3-бром-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензоат



Смесь промежуточного соединения 1 (3.00 г, 13.0 ммоль), промежуточного соединения 6AZ (4.72 г, 19.5 ммоль) и Cs₂CO₃ (6.35 г, 19.5 ммоль) в 25 мл ДМФА перемешивали при 80°C до полного превращения. Реакционную смесь охлаждали до КТ и твердое вещество отфильтровывали на Целите" и промывали ДМФА. Фильтрат упаривали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 2.63 г (выход 67%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.17 мин, МС ES+ $m/z=301$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 94: метил 3-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-5-(4,4,5,5'-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат

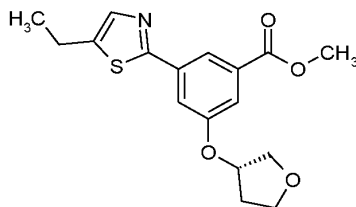


Смесь промежуточного соединения 95 (2.63 г, 8.73 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (5.54 г, 21.8 ммоль), ацетата калия (3.00 г, 30.6 ммоль) и дихлорида [1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (638 мг, 873 мкмоль) в 1,4-диоксане (50 мл) перемешивали при

90°C до полного превращения. Смесь фильтровали через Целит® и фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА/MeOH) с получением 4.36 г указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.31 мин, МС ES+ $m/z=349$ (M+H)⁺.

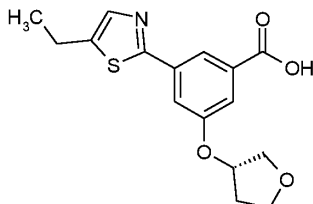
Промежуточное соединение 4BD: метил 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензоат



Смесь промежуточного соединения 94 (1.00 г, 2.87 ммоль), 2-бром-5-этил-1,3-тиазола (662 мг, 3.45 ммоль), дихлорида [1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (352 мг, 431 мкмоль) и K₂CO₃ (6.9 мл, 1.0 М, 6.9 ммоль) в ТГФ (47 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником до полного превращения и упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 327 мг (выход 34%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.33 мин, МС ES+ $m/z=334$ (M+H)⁺.

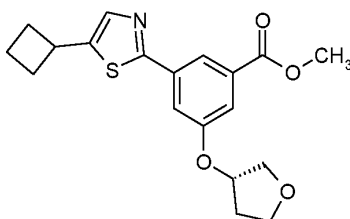
Промежуточное соединение 5BD: 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойная кислота



Раствор промежуточного соединения 4BD (327 мг, чистота 94%, 922 мкмоль) в MeOH (8.5 мл), ТГФ (8.5 мл) и водном растворе NaOH (920 мкл, 2.0 М, 1.8 ммоль) перемешивали при КТ до полного превращения. Добавляли воду и значение pH доводили до 2. Водную фазу экстрагировали ЭА, объединенные органические слои сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении с получением 299 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.10 мин, МС ES+ $m/z=320$ (M+H)⁺.

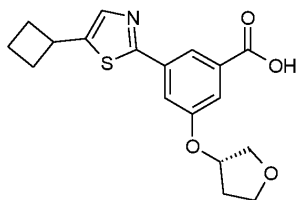
Промежуточное соединение 4BE: метил 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензоат



По аналогии с превращением промежуточного соединения 94 в промежуточное соединение 4BD, реакция промежуточного соединения 94 (1.00 г, 2.87 ммоль) с 2-хлор-5-циклобутил-1,3-тиазолом (648 мг, 3.73 ммоль) давала 410 мг (выход 39%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.46 мин, МС ES+ $m/z=360$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5BE: 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойная кислота

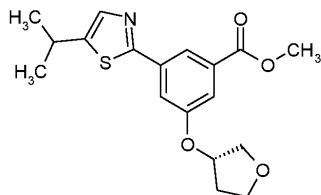


По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BE (410 мг, чистота 94%, 1.07 ммоль) давало 413 мг указанного

в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.22 мин, МС ES+ $m/z=346$ (M+H)⁺.

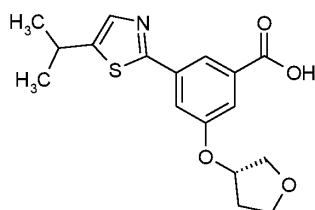
Промежуточное соединение 4BF: метил 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензоат



По аналогии с превращением промежуточного соединения 94 в промежуточное соединение 4BD, реакция промежуточного соединения 94 (1.00 г, 2.87 ммоль) с 2-бром-5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазолом (710 мг, 3.45 ммоль) давала 374 мг (выход 37%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.41 мин, МС ES+ $m/z=348$ (M+H)⁺.

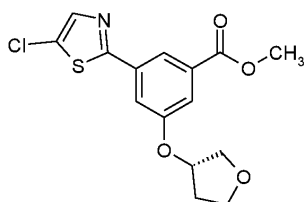
Промежуточное соединение 5BF: 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BF (374 мг, чистота 94%, 1.01 ммоль) давало 333 мг (выход 99%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.17 мин, МС ES+ $m/z=334$ (M+H)⁺.

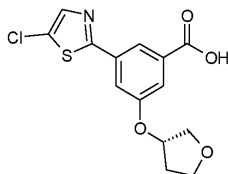
Промежуточное соединение 4BG: метил 3-[5-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензоат



По аналогии с превращением промежуточного соединения 94 в промежуточное соединение 4BD, реакция промежуточного соединения 94 (500 мг, 1.44 ммоль) с 2,5-дихлор-1,3-тиазолом (288 мг, 1.87 ммоль) давала 347 мг (выход 71%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.36 мин, МС ES+ $m/z=340$ (M+H)⁺.

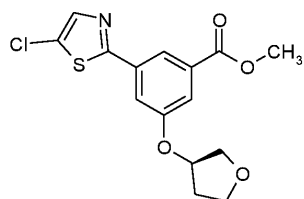
Промежуточное соединение 5BG: 3-[5-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BG (347 мг, 1.02 ммоль) давало 300 мг (выход 90%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.12 мин, МС ES+ $m/z=326$ (M+H)⁺.

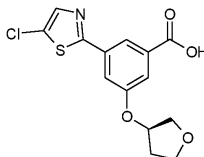
Промежуточное соединение 4BH: метил 3-[5-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензоат



По аналогии с превращением промежуточного соединения 8 в промежуточное соединение 4BA, реакция промежуточного соединения 8 (500 мг, 1.44 ммоль) с 2,5-дихлор-1,3-тиазолом (288 мг, 1.87 ммоль) давала 249 мг (выход 51%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.36 мин, МС ES+ $m/z=340$ (M+H)⁺.

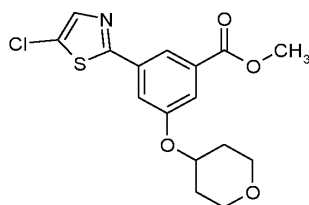
Промежуточное соединение 5BH: 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BA в промежуточное соединение 5BA, омыление промежуточного соединения 4BH (239 мг, 703 мкмоль) давало 282 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.11 мин, МС ES+ $m/z=326$ (M+H)⁺.

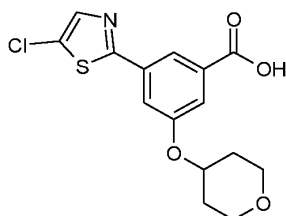
Промежуточное соединение 4BI: метил 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензоат



По аналогии с превращением промежуточного соединения 94 в промежуточное соединение 4BD, реакция промежуточного соединения 14W (500 мг, 1.38 ммоль) с 2,5-дихлор-1,3-тиазолом (255 мг, 1.66 ммоль) давала 380 мг (выход 78%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.42 мин, МС ES+ $m/z=354$ (M+H)⁺.

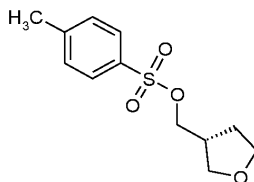
Промежуточное соединение 5BI: 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BI (300 мг, 848 мкмоль) давало 353 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.17 мин, МС ES+ $m/z=340$ (M+H)⁺.

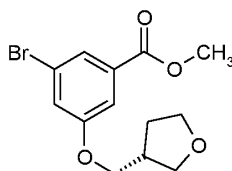
Промежуточное соединение 6BA: (3R)-тетрагидрофуран-3-илметил 4-метилбензолсульфонат



По аналогии с синтезом промежуточного соединения 6AZ, реакция (3S)-тетрагидрофуран-3-илметанола (5.4 г, 52.87 ммоль) с 4-метилбензолсульфонилхлоридом (11.09 г, 58.16 ммоль) давала 12.26 г (выход 90%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.02 мин, МС ES+ $m/z=257$ (M+H)⁺.

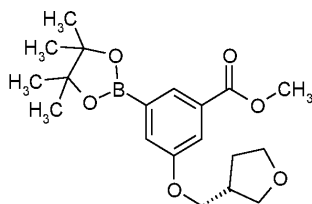
Промежуточное соединение 97: метил 3-бром-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензоат



По аналогии с реакцией промежуточных соединений 1 и 6AZ с получением промежуточного соединения 95, реакция промежуточного соединения 1 (2.25 г, 9.75 ммоль) с промежуточным соединением 6BA (3.0 г, 11.7 ммоль) давала 3.44 г указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.25 мин, МС ES+ $m/z=317$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 96: метил 3-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат

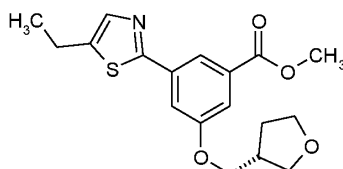


По аналогии с превращением промежуточного соединения 95 в промежуточное соединение 94, реакция промежуточного соединения 97 (4.11 г, 13.0 ммоль) с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксабороланом (8.28 г, 32.6 ммоль) давала 5.16 г указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.43 мин, МС ES+ $m/z=363$ (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.26-1.33 (m, 12H), 1.61-1.74 (m, 1H), 1.92-2.11 (m, 1H), 2.56-2.75 (m, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.71-3.82 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.96 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H).

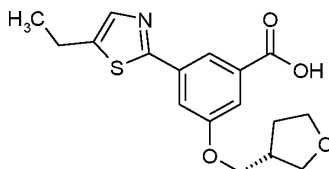
Промежуточное соединение 4BJ: метил 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензоат



По аналогии с превращением промежуточного соединения 94 в промежуточное соединение 4BD, реакция промежуточного соединения 96 (1.00 г, 2.76 ммоль) с 2-бром-5-этил-1,3-тиазолом (583 мг, 3.04 ммоль) давала 493 мг (выход 51%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.38 мин, МС ES+ $m/z=348$ (M+H)⁺.

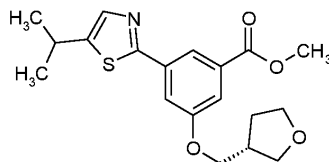
Промежуточное соединение 5BJ: 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BJ (490 мг, чистота 94%, 1.33 ммоль) давало 448 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.15 мин, МС ES+ $m/z=334$ (M+H)⁺.

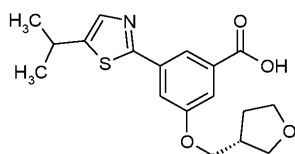
Промежуточное соединение 4BK: метил 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензоат



По аналогии с превращением промежуточного соединения 94 в промежуточное соединение 4BD, реакция промежуточного соединения 96 (1.00 г, 2.76 ммоль) с 2-бром-5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазолом (626 мг, 3.04 ммоль) давала 445 мг (выход 45%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.46 мин, МС ES+ $m/z=362$ (M+H)⁺.

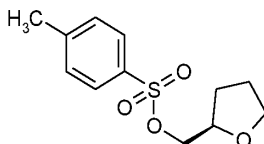
Промежуточное соединение 5BK: 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BK (450 мг, чистота 94%, 1.17 ммоль) давало 400 мг (выход 98%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.23 мин, МС ES+ $m/z=348$ (M+H)⁺.

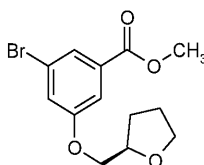
Промежуточное соединение 6BV: (2R)-тетрагидрофуран-2-илметил 4-метилбензолсульфонат



По аналогии с синтезом промежуточного соединения 6AZ, реакция (2R)-тетрагидрофуран-2-илметанола (4.00 г, 39.2 ммоль) с 4-метилбензолсульфонилхлоридом (8.21 г, 43.1 ммоль) давала 10.1 г указанного в заголовке соединения.

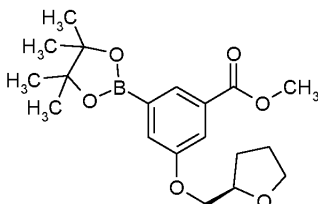
ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.05 мин, МС ES+ $m/z=257$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 99: метил 3-бром-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензоат



По аналогии с реакцией промежуточных соединений 1 и 6AZ с получением промежуточного соединения 95, реакция промежуточного соединения 1 (4.94 г, 21.4 ммоль) с промежуточным соединением 6BV (6.58 г, 25.7 ммоль) давала 6.26 г (выход 93%) указанного в заголовке соединения.

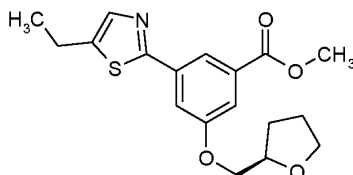
Промежуточное соединение 98: метил 3-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат



По аналогии с превращением промежуточного соединения 95 в промежуточное соединение 94, реакция промежуточного соединения 99 (6.26 г, 19.9 ммоль) с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксабороланом (12.6 г, 49.7 ммоль) давала 6.26 г (выход 87%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.23-1.39 (m, 12H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.78-1.94 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 1H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.94-4.08 (m, 2H), 4.11-4.22 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.81-7.89 (m, 1H).

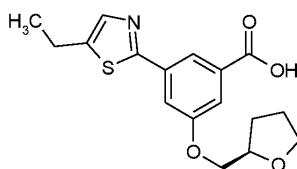
Промежуточное соединение 4BL: метил 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензоат



По аналогии с превращением промежуточного соединения 94 в промежуточное соединение 4BD, реакция промежуточного соединения 98 (1.00 г, 2.76 ммоль) с 2-бром-5-этил-1,3-тиазолом (583 мг, 3.04 ммоль) давала 182 мг (выход 19%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.39 мин, МС ES+ $m/z=348$ (M+H)⁺.

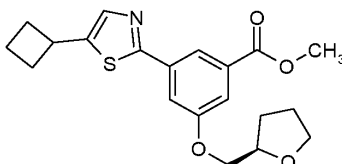
Промежуточное соединение 5BL: 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BL (188 мг, чистота 94%, 509 мкмоль) давало 185 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.17 мин, МС ES+ $m/z=334$ (M+H)⁺.

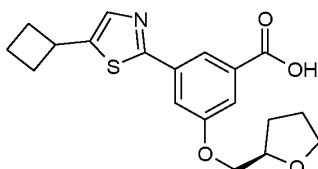
Промежуточное соединение 4BM: метил 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензоат



По аналогии с превращением промежуточного соединения 94 в промежуточное соединение 4BD, реакция промежуточного соединения 98 (1.00 г, 2.76 ммоль) с 2-хлор-5-циклобутил-1,3-тиазолом (527 мг, 3.04 ммоль) давала 329 мг (выход 32%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.52 мин, МС ES+ $m/z=374$ (M+H)⁺.

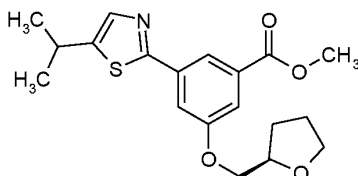
Промежуточное соединение 5BM: 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси] бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BM (329 мг, чистота 94%, 828 мкмоль) давало 316 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.30 мин, МС ES+ $m/z=360$ (M+H)⁺.

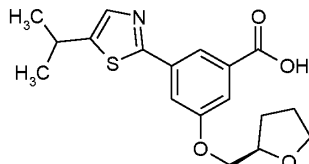
Промежуточное соединение 4BN: метил 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензоат



По аналогии с превращением промежуточного соединения 94 в промежуточное соединение 4BD, реакция промежуточного соединения 98 (1.00 г, 2.76 ммоль) с 2-бром-5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазолом (626 мг, 3.04 ммоль) давала 386 мг (выход 39%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.47 мин, МС ES+ $m/z=362$ (M+H)⁺.

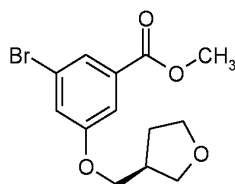
Промежуточное соединение 5BN: 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BN (386 мг, чистота 94%, 1.00 ммоль) давало 401 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.26 мин, МС ES+ $m/z=348$ (M+H)⁺.

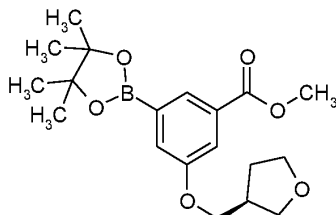
Промежуточное соединение 101: метил 3-бром-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензоат



По аналогии с реакцией промежуточных соединений 1 и 6AZ с получением промежуточного соединения 95, реакция промежуточного соединения 1 (4.85 г, 21.0 ммоль) с промежуточным соединением 17A (6.45 г, 25.2 ммоль) давала 7.47 г указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.25 мин, МС ES+ $m/z=315$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 100: метил 3-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат

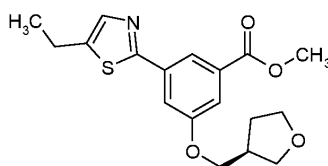


По аналогии с превращением промежуточного соединения 95 в промежуточное соединение 94, реакция промежуточного соединения 101 (7.47 г, 23.7 ммоль) с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксабороланом (15.0 г, 59.3 ммоль) давала 9.27 г указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.36 мин, МС ES+ $m/z=363$ (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.27-1.33 (m, 12H), 1.63-1.78 (m, 1H), 1.94-2.07 (m, 1H), 2.56-2.72 (m, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.73-3.83 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.99 (dd, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.81-7.89 (m, 1H).

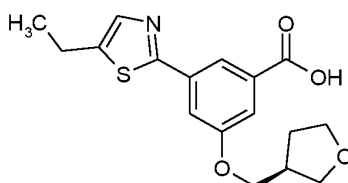
Промежуточное соединение 4BO: метил 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензоат



По аналогии с превращением промежуточного соединения 94 в промежуточное соединение 4BD, реакция промежуточного соединения 100 (1.00 г, 2.76 ммоль) с 2-бром-5-этил-1,3-тиазолом (583 мг, 3.04 ммоль) давала 538 мг (выход 56%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.38 мин, МС ES+ $m/z=348$ (M+H)⁺.

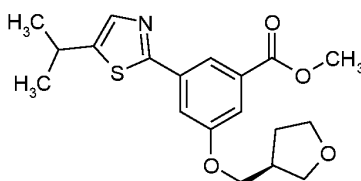
Промежуточное соединение 5BO: 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BO (538 мг, чистота 94%, 1.46 ммоль) давало 525 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.15 мин, МС ES+ $m/z=334$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 4BP: метил 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензоат

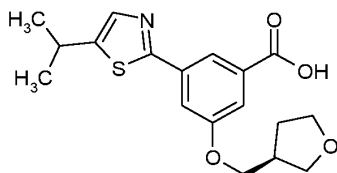


По аналогии с превращением промежуточного соединения 94 в промежуточное соединение 4BD,

реакция промежуточного соединения 100 (1.00 г, 2.76 ммоль) с 2-бром-5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазолом (626 мг, 3.04 ммоль) давала 570 мг (выход 57%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.46 мин, МС ES+ $m/z=362$ (M+H)⁺.

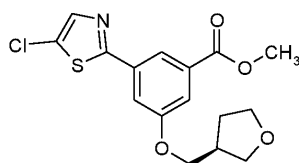
Промежуточное соединение 5BP: 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BP (570 мг, чистота 94%, 1.48 ммоль) давало 534 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.22 мин, МС ES+ $m/z=348$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 4BQ: метил 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензоат

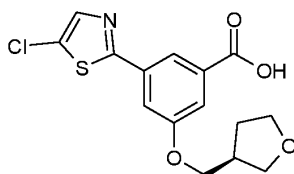


По аналогии с превращением промежуточного соединения 94 в промежуточное соединение 4BD, реакция промежуточного соединения 100 (100 мг, 276 мкмоль) с 2,5-дихлор-1,3-тиазолом (51.0 мг, 331 мкмоль) давала 77.8 мг (выход 80%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.42 мин, МС ES+ $m/z=354$ (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.71 (d, 1H), 1.98-2.11 (m, 1H), 2.61-2.75 (m, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.67 (td, 1H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.98-4.05 (m, 1H), 4.06-4.16 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.96-8.06 (m, 2H).

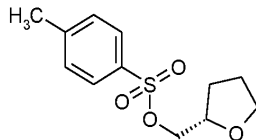
Промежуточное соединение 5BQ: 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BQ (347 мг, 981 мкмоль) давало 329 мг (выход 99%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.18 мин, МС ES+ $m/z=340$ (M+H)⁺.

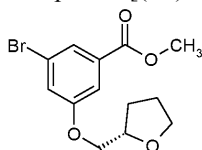
Промежуточное соединение 6BC: (2S)-тетрагидрофуран-2-илметил 4-метилбензолсульфонат



По аналогии с синтезом промежуточного соединения 6AZ, реакция (2S)-тетрагидрофуран-2-илметанола (3.00 г, 29.4 ммоль) с 4-метилбензолсульфонилхлоридом (6.16 г, 32.3 ммоль) давала 6.22 г (выход 83%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.06 мин, МС ES+ $m/z=257$ (M+H)⁺.

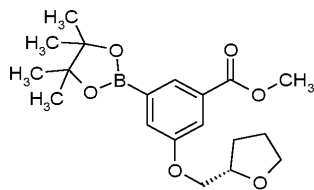
Промежуточное соединение 103: метил 3-бром-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензоат



По аналогии с реакцией промежуточных соединений 1 и 6AZ с получением промежуточного соединения 95, реакция промежуточного соединения 1 (4.94 г, 21.4 ммоль) с промежуточным соединением 6BC (6.58 г, 25.7 ммоль) давала 4.08 г (выход 61%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.26 мин, МС ES+ $m/z=315$ (M+H)⁺.

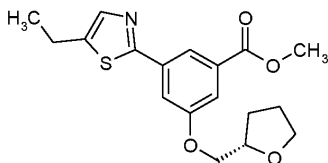
Промежуточное соединение 102: метил 3-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат



По аналогии с превращением промежуточного соединения 95 в промежуточное соединение 94, реакция промежуточного соединения 103 (4.08 г, 12.9 ммоль) с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксабороланом (8.22 г, 32.4 ммоль) давала 6.62 г (выход 80%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.40 мин, МС ES- $m/z=641$ (M-H)⁺.

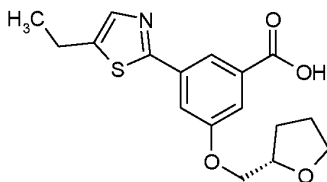
Промежуточное соединение 4BR: метил 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензоат



По аналогии с превращением промежуточного соединения 94 в промежуточное соединение 4BD, реакция промежуточного соединения 102 (1.00 г, 2.76 ммоль) с 2-бром-5-этил-1,3-тиазолом (583 мг, 3.04 ммоль) давала 480 мг (выход 50%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.40 мин, МС ES+ $m/z=348$ (M+H)⁺.

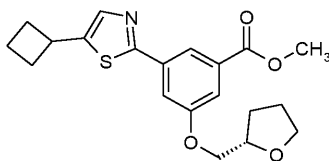
Промежуточное соединение 5BR: 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BR (480 мг, чистота 94%, 1.30 ммоль) давало 552 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.19 мин, МС ES+ $m/z=334$ (M+H)⁺.

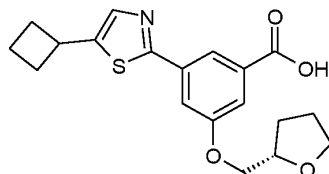
Промежуточное соединение 4BS: метил 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензоат



По аналогии с превращением промежуточного соединения 94 в промежуточное соединение 4BD, реакция промежуточного соединения 102 (1.00 г, 2.76 ммоль) с 2-хлор-5-циклобутил-1,3-тиазолом (527 мг, 3.04 ммоль) давала 590 мг (выход 58%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.52 мин, МС ES+ $m/z=374$ (M+H)⁺.

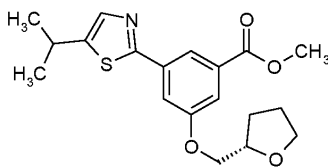
Промежуточное соединение 5BS: 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси] бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BS (594 мг, чистота 94%, 1.50 ммоль) давало 634 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.31 мин, МС ES+ $m/z=360$ (M+H)⁺.

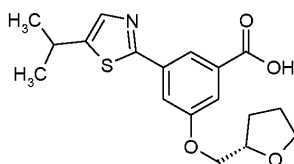
Промежуточное соединение 4BT: метил 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензоат



По аналогии с превращением промежуточного соединения 94 в промежуточное соединение 4BD, реакция промежуточного соединения 102 (1.00 г, 2.76 ммоль) с 2-бром-5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазолом (626 мг, 3.04 ммоль) давала 485 мг (выход 49%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.47 мин, МС ES+ $m/z=362$ (M+H)⁺.

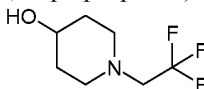
Промежуточное соединение 5BT: 3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BT (490 мг, чистота 94%, 1.27 ммоль) давало 444 мг (выход 100%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

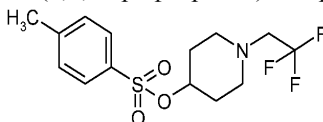
ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.25 мин, МС ES+ $m/z=348$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 104: 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ол



Смесь 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-она (2.40 г, 13.2 ммоль), NaBH₄ (1.50 г, 39.7 ммоль) в MeOH перемешивали при в.у. в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и водный слой экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои упаривали досуха при пониженном давлении с получением 2.14 г (выход 88%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

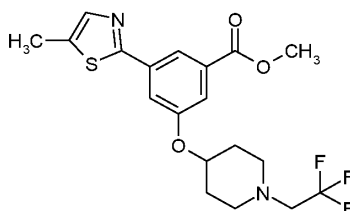
Промежуточное соединение 6BD: 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил 4-метилбензолсульфонат



По аналогии с синтезом промежуточного соединения 6AZ, реакция промежуточного соединения 104 (2.14 г, 11.7 ммоль) с 4-метилбензолсульфонилхлоридом (2.45 г, 12.9 ммоль) давала 3.70 г (выход 94%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] 1.59 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.14 (q, J=10.31 Гц, 2H), 4.52 (dt, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.75-7.86 (m, 2H).

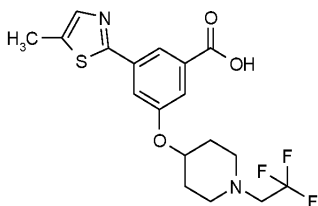
Промежуточное соединение 4BU: метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]окси} бензоат



По аналогии с реакцией промежуточных соединений 3A и 6AY с получением промежуточного соединения 4AZ, реакция промежуточного соединения 3 (1.89 г, 7.59 ммоль) с промежуточным соединением 6BD (3.7 г, чистота 90%, 9.87 ммоль) давала 2.0 г (выход 64%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] 1.69 (d, 2H), 1.93 (d, 2H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.78-2.92 (m, 2H), 3.13-3.27 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.55-4.69 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.61-7.69 (m, 2H), 7.97 (t, 1H).

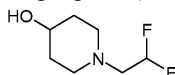
Промежуточное соединение 5BU: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BU (2.0 г, 4.83 ммоль) давало 1.9 г (выход 98%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

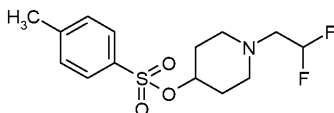
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.58-1.77 (m, 2H), 1.95 (dd, 2H), 2.57-2.69 (m, 2H), 2.76-2.94 (m, 2H), 3.20 (q, 2H), 4.46-4.67 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.53-7.69 (m, 2H), 7.95 (t, 1H).

Промежуточное соединение 105: 1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ол



По аналогии с синтезом промежуточного соединения 104, восстановление 1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-она (2.70 г, 16.5 ммоль) давало 2.20 г (выход 80%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

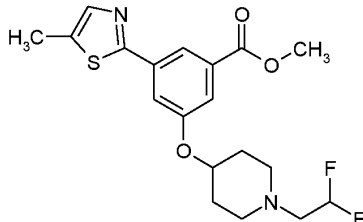
Промежуточное соединение 6BE: 1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил 4-метилбензолсульфонат



По аналогии с синтезом промежуточного соединения 6AZ, реакция промежуточного соединения 105 (2.20 г, 13.3 ммоль) с 4-метилбензолсульфонилхлоридом (2.79 г, 14.7 ммоль) давала 4.80 г указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.86 мин, МС ES+ $m/z=320$ (M+H) $^+$.

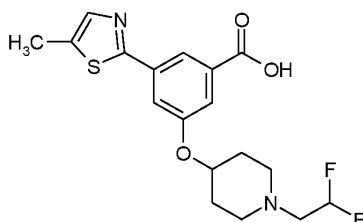
Промежуточное соединение 4BV: метил 3-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



По аналогии с реакцией промежуточных соединений 3A и 6AY с получением промежуточного соединения 4AZ, реакция промежуточного соединения 3 (2.25 г, 9.02 ммоль) с промежуточным соединением 6BE (4.80 г, чистота 90%, 13.5 ммоль) давала 2.1 г (выход 59%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.94 мин, МС ES+ $m/z=397$ (M+H) $^+$.

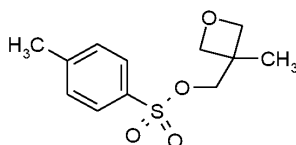
Промежуточное соединение 5BV: 3-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BV (2.10 г, 5.30 ммоль) давало 600 мг (выход 30%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.76 и 0.83 мин, МС ES+ $m/z=383$ (M+H) $^+$.

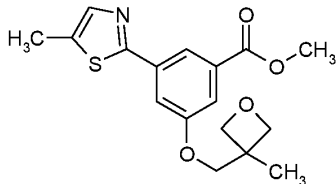
Промежуточное соединение 6BF: (3-метилоксетан-3-ил)метил 4-метилбензолсульфонат



По аналогии с синтезом промежуточного соединения 6AZ, реакция (3-метилоксетан-3-ил)метанола (630 мг, 6.17 ммоль) с 4-метилбензолсульфонилхлоридом (1.29 г, 6.79 ммоль) давала 1.20 г (выход 76%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1.13-1.23 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.15-4.20 (m, 2H), 4.22-4.28 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.77-7.86 (m, 2H).

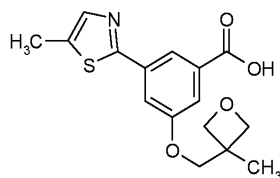
Промежуточное соединение 4BW: метил 3-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



По аналогии с реакцией промежуточных соединений 3A и 6AY с получением промежуточного соединения 4AZ, реакция промежуточного соединения 3 (200 мг, 802 мкмоль) с промежуточным соединением 6BF (308 мг, 1.20 ммоль) давала 80.0 мг (выход 30%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.24 мин, МС ES+ $m/z=334$ (M+H) $^+$.

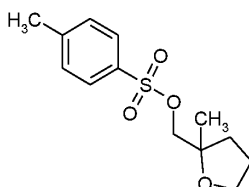
Промежуточное соединение 5BW: 3-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BW (80.0 мг, 240 мкмоль) давало 75.0 мг (выход 98%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.03 мин, МС ES+ $m/z=320$ (M+H) $^+$.

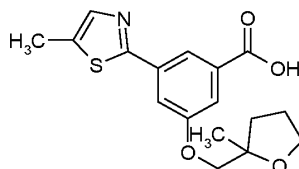
Промежуточное соединение 6BG: (2-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил 4-метилбензолсульфонат, смесь двух энантиомеров



По аналогии с синтезом промежуточного соединения 6AZ, реакция рацемического (2-метилтетрагидрофуран-2-ил)метанола (944 мг, 8.13 ммоль) с 4-метилбензолсульфонилхлоридом (1.70 г, 8.94 ммоль) давала 1.68 г (выход 76%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 0.99-1.12 (s, 3H), 1.47-1.65 (m, 1H), 1.66-1.89 (m, 3H), 2.37-2.47 (s, 3H), 3.49-3.63 (m, 1H), 3.63-3.74 (m, 1H), 3.78-3.92 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.72-7.96 (d, 2H).

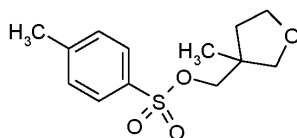
Промежуточное соединение 5BX: 3-[(2-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота, смесь двух энантиомеров



Смесь промежуточного соединения 3 (400 мг, 1.60 ммоль), промежуточного соединения 6BG (650 мг, 2.40 ммоль) и Cs_2CO_3 (783 мг, 2.40 ммоль) в ДМФА (12 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 дней. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении с получением 2.34 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.18 мин, МС ES+ $m/z=334$ (M+H) $^+$.

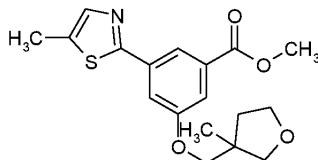
Промежуточное соединение 6BH: (3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил 4-метилбензолсульфонат, смесь двух энантиомеров



По аналогии с синтезом промежуточного соединения 6AZ, реакция рацемического (3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метанола (1.00 г, 8.61 ммоль) с 4-метилбензолсульфонилхлоридом (1.81 г, 9.47 ммоль) давала 2.00 г (выход 82%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 0.93-1.05 (m, 3H), 1.54 (ddd, 1H), 1.69 (ddd, 1H), 2.37-2.47 (m, 3H), 3.22 (dH), 3.45 (d, 1H), 3.59-3.73 (m, 2H), 3.81-3.92 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

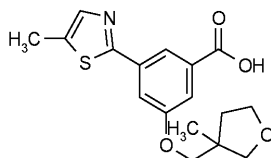
Промежуточное соединение 4BY: метил 3-[(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат, смесь двух энантиомеров



По аналогии с реакцией промежуточных соединений 3А и 6АУ с получением промежуточного соединения 4AZ, реакция промежуточного соединения 3 (1.11 г, 4.44 ммоль) с промежуточным соединением 6ВН (2.00 г, чистота 90%, 6.66 ммоль) давала 1.10 г (чистота 75%, выход 53%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.37 мин, МС ES+ $m/z=348$ (M+H) $^+$.

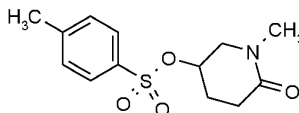
Промежуточное соединение 5BY: 3-[(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота, смесь двух энантиомеров



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BY (1.10 г, 3.17 ммоль) давало 700 мг (выход 63%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.21 (s, 3H), 1.67 (ddd, 1H), 1.86-2.01 (m, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.75-3.88 (m, 2H), 3.90-4.03 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.56-7.67 (m, 2H), 7.98 (t, 1H).

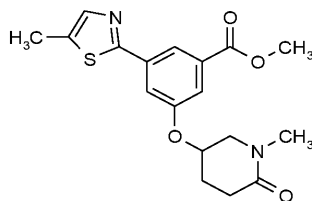
Промежуточное соединение 4BI: 1-метил-6-оксопиперидин-3-ил 4-метилбензолсульфонат, смесь двух энантиомеров



По аналогии с синтезом промежуточного соединения 6AZ, реакция рацемического 5-гидрокси-1-метилпиперидин-2-она (800 мг, 6.19 ммоль) с 4-метилбензолсульфонилхлоридом (1.33 г, 6.81 ммоль) давала 1.33 г (выход 76%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.74-1.87 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.53 (dd, 1H), 4.88-5.02 (m, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.79-7.91 (m, 2H).

Промежуточное соединение 4BZ: метил 3-[(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат, смесь двух энантиомеров

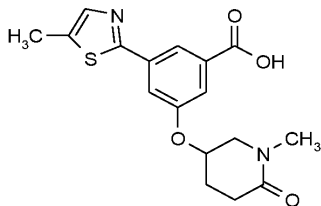


По аналогии с реакцией промежуточных соединений 3А и 6АУ с получением промежуточного соединения 4AZ, реакция промежуточного соединения 3 (702 мг, 2.82 ммоль) с промежуточным соединением 4BI (1.33 г, чистота 90%, 4.22 ммоль) давала 350 мг (выход 34%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 2.06 (br. s., 2H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.99-5.13 (m, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.63-7.74 (m, 2H), 8.02 (t,

1H).

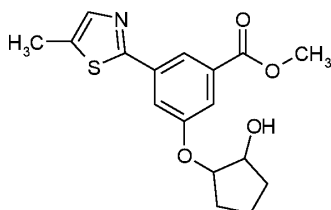
Промежуточное соединение 5BZ: 3-[(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота, смесь двух энантиомеров



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4BZ (350 мг, 971 мкмоль) давало 330 мг (выход 98%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 2.01-2.10 (m, 2H), 2.21-2.31 (m, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.79-2.84 (m, 3H), 3.39-3.45 (m, 2H), 3.66 (dd, 1H), 5.05 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 8.00 (t, 1H).

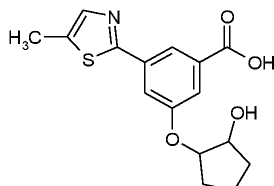
Промежуточное соединение 4CA: метил 3-[(2-гидроксициклопентил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат, смесь двух транс-стереоизомеров



Смесь промежуточного соединения 3 (360 мг, 1.44 ммоль), 6-оксабицикло[3.1.0]гексана (182 мг, 2.17 ммоль) и K₂CO₃ (16.2 мг, 144 мкмоль) в ДМФА (11 мл) перемешивали при 130°C в течение 6 ч. К этой смеси добавляли воду и ДХМ, и фазы разделяли. Органический слой экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои упаривали досуха и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 800 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

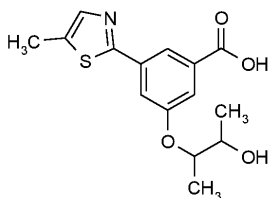
ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.21 мин, MS ES⁺ m/z=334 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5CA: 3-[(2-гидроксициклопентил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота, смесь двух транс-стереоизомеров



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4CA (500 мг, 1.50 ммоль) давало 380 мг (выход 79%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

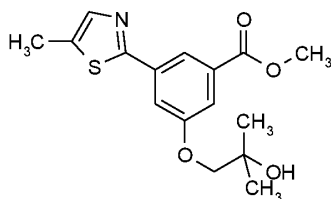
Промежуточное соединение 5CB: 3-[(3-гидроксибутан-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота, смесь двух транс-стереоизомеров



Промежуточное соединение 3 (600 мг, 2.4 ммоль) и цис-2,3-эпоксибутан (840 мкл, 9.6 ммоль) в ТГФ (18.0 мл) обрабатывали NaOH (14.4 мл, 1.0 M, 14.4 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 72 ч. Значение pH довели до 5, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении с получением 1.30 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

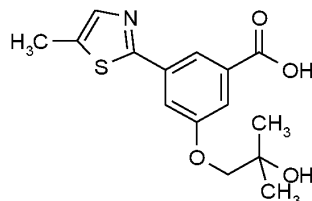
ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.97 мин, MS ES⁺ m/z=308 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 4CC: метил 3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



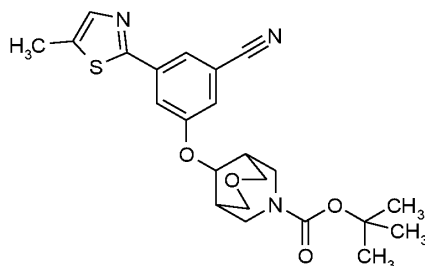
Смесь промежуточного соединения 3 (221 мг, 887 мкмоль), 2,2-диметилоксирана (320 мг, 4.43 ммоль) и K_2CO_3 (245 мг, 1.77 ммоль) в ДМСО (17 мл) перемешивали в течение 3 ч при 130°C. Смесь упаривали досуха при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель) с получением 230 мг (выход 81%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 5CC: 3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



По аналогии с превращением промежуточного соединения 4BD в промежуточное соединение 5BD, омыление промежуточного соединения 4CC (230 мг, 716 мкмоль) давало 180 мг (выход 82%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

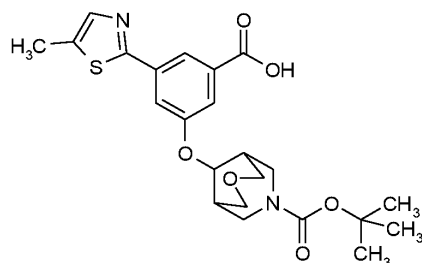
Промежуточное соединение 106: трет-бутил 9-[3-циано-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксилат, смесь двух стереоизомеров (син/анти)



К раствору трет-бутил 9-гидрокси-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксилата (смесь двух стереоизомеров (син/анти), 900 мг, 3.70 ммоль) в ДМФА (12 мл) добавляли NaN (148 мг, чистота 60%, 3.70 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли промежуточное соединение 26 (621 мг, 2.85 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 17 ч при КТ. Осторожно добавляли воду, смесь перемешивали в течение 30 мин и экстрагировали ЭА. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором NaCl, сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 665 мг (выход 53%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.40 мин, МС ES+ $m/z=442$ (M+H)⁺.

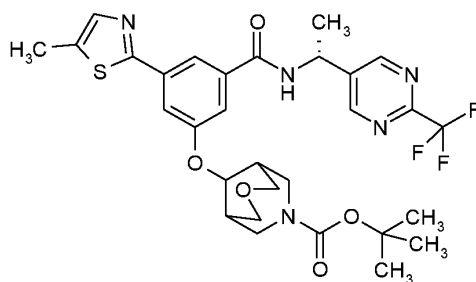
Промежуточное соединение 107: 3-{[7-(трет-бутоксикарбонил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота, смесь двух стереоизомеров (син/анти)



К раствору промежуточного соединения 106 (670 мг, 1.52 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли гидроксид натрия (7.6 мл, 2.0 М, 15 ммоль) и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Смесь подкисляли 2 М водным раствором HCl и значение pH доводили до 5. Раствор экстрагировали ЭА, объединенные органические слои сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении с получением 808 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.23 мин, МС ES+ $m/z=461$ (M+H)⁺.

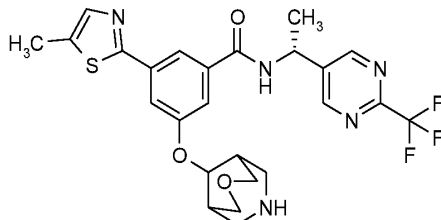
Промежуточное соединение 108: трет-бутил 9-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксилат, смесь двух стереоизомеров (син/анти)



Смесь промежуточного соединения 107 (1.61 г, 3.50 ммоль), промежуточного соединения VI (1:1) (1.11 г, 4.89 ммоль), НАТУ (3.19 г, 8.39 ммоль) и DIPEA (3.0 мл, 17 ммоль) в ДМФА (160 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель) с получением 1.35 г (выход 58%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.38 мин, МС ES+ $m/z=634$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 109: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нон-9-илокси)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, смесь двух стереоизомеров (син/анти)

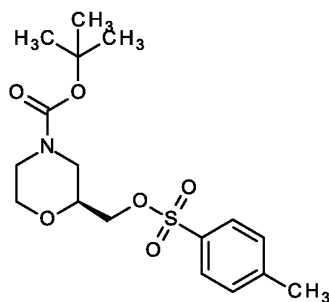


Смесь промежуточного соединения 108 (1.32 г, 2.08 ммоль) и ТФУ (3.2 мл, 42 ммоль) в ДХМ (110 мл) перемешивали при КТ в течение 17 ч. Смесь упаривали досуха при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (818 мг, выход 73%).

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.90 мин, МС ES+ $m/z=534$ (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.62 (d, 3H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 3.38-3.49 (m, 2H), 3.54-3.67 (m, 1H), 3.83-3.94 (m, 2H), 4.05-4.20 (m, 2H), 4.96-5.13 (m, 1H), 5.18-5.37 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 9.12 (d, 2H), 9.17-9.28 (m, 1H).

Промежуточное соединение 6CD: трет-бутил (2S)-2-({[(4-метилфенил)сульфонил]окси}-метил)морфолин-4-карбоксилат

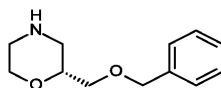


К трет-бутил (2S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилату (5 г, 23 ммоль), ТЕА (4.8 мл, 34.5 ммоль) и гидрохлориду триметиламина (210 мг, 2.2 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (6.6 г, 34.5 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали N,N-диметилаэтан-1,2-диамином (1.5 мл, 13.8 ммоль) для израсходования непрореагировавшего 4-метилбензолсульфонилхлорида.

Реакционную смесь промывали 1 М раствором HCl и водой. Органическую фракцию сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 10.1 г (выход 99%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, которое затвердевало при стоянии.

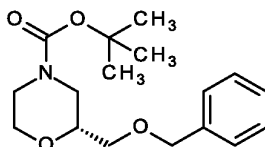
¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] 1.38 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 2.55-2.71 (m, 1H), 2.71-2.89 (m, 1H), 3.24-3.41 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.59-3.84 (m, 3H), 3.92-4.14 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.79 (d, J=8.3 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 110: (2R)-2-[(бензилокси)метил]морфолин



К перемешиваемой смеси (2R)-2-[(бензилокси)метил]оксирана (27.7 г, 0.17 моль) и NaOH (54.0 г, 1.3 моль) в воде (130 мл) и MeOH (50 мл) порциями добавляли 2-аминоэтилгидросульфат (100 г, 0.7 моль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. При охлаждении смесь обрабатывали дополнительной порцией NaOH (40.5 г, 1.0 моль) с последующей обработкой толуолом (200 мл) и перемешивали при 65°C в течение ночи. Смесь охлаждали, разбавляли толуолом и водой. Толуольный слой отделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические слои концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без очистки.

Промежуточное соединение 111: трет-бутил (2R)-2-[(бензилокси)метил]морфолин-4-карбоксилат

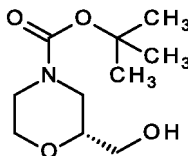


Раствор промежуточного соединения 110 в ацетоне (400 мл) и воде (120 мл) охлаждали до 0°C и добавляли карбонат калия (70 г, 0.5 моль) с последующим добавлением ди-трет-бутил дикарбоната (44 г, 0.2 моль). Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Ацетон удаляли при пониженном давлении и водный раствор дважды экстрагировали EtOAc. Объединенную органику сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 0-25% EtOAc в гептане на предварительно заправленной 340 г силикагелевой колонке) с получением 19.8 г (выход 38%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.39-7.27 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 4.03-3.73 (m, 3H), 3.69-3.34 (m, 4H), 3.05-2.86 (m, 1H), 2.84-2.65 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

ЖХ-МС (метод А) В.у.=1.27 мин, МС (ESI-положит.): m/z=252 (M-tBu)⁺.

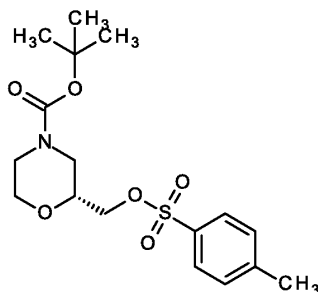
Промежуточное соединение 112: трет-бутил (2R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат



Промежуточное соединение 111 (19.8 г, 64.4 ммоль) перемешивали в атмосфере водорода в присутствии 10% Pd/C (1.98 г, 1.86 ммоль) в течение 16 ч. Катализатор удаляли вакуум-фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 13.98 г (выход 100%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного вязкого масла, которое кристаллизовалась при стоянии.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 3.98-3.75 (m, 3H), 3.73-3.41 (m, 4H), 3.03-2.83 (m, 1H), 2.82-2.65 (m, 1H), 2.12 (t, J=5.9 Гц, 1H), 1.45 (s, 9H).

Промежуточное соединение 6CE: трет-бутил (2R)-2-([(4-метилфенил)сульфонил]окси)-метилморфолин-4-карбоксилат



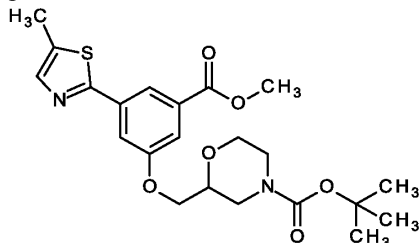
Промежуточное соединение 112 (5.96 г, 27.4 ммоль), триэтиламин (5.74 мл, 41.1 ммоль) и гидрохлорид триметиламина (262 мг, 2.74 ммоль) перемешивали в дихлорметане (62 мл), затем добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (7.85 г, 41.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем обрабатывали N,N-димилэтан-1,2-диамином (1.81 мл, 16.5 ммоль) для израсходования непрореагировавшего 4-толуолсульфонилхлорида. Реакционную смесь промывали 1 М раствором HCl (2×100 мл) и водой (50 мл). Органическую фракцию сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в

виде желтого масла (11.4 г, выход 100%).

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 7.80 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.35 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 4.02 (qd, $J=10.6, 5.0$ Гц, 2H), 3.94-3.74 (m, 3H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.46 (td, $J=11.6, 2.8$ Гц, 1H), 2.98-2.81 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

ЖХ-МС (метод А) В.у.=1.28 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=394$ ($M+\text{Na}$) $^+$.

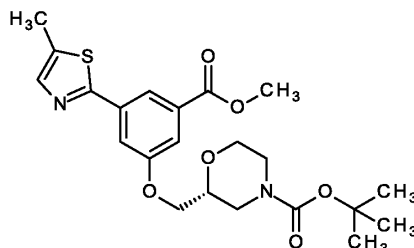
Промежуточное соединение 4CF: трет-бутил 2-{[3-(метоксикарбонил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат



Промежуточное соединение 3 (300 мг, 1.2 ммоль), трет-бутил 2-({[(4-метилфенил)сульфонил]окси}метил)морфолин-4-карбоксилат (424.2 мг, 1.14 ммоль) и карбонат цезия (439.4 мг, 1.32 ммоль) перемешивали в ацетонитриле (5 мл) при 100°C в запаянной трубке в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через Целит®, промывая EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (элюирование смесями 5-70% EtOAc в гептане на 25 г предварительно заправленной колонке KP-SiO₂) с получением 331.1 мг (выход 70%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.13 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.61 (dd, $J=2.5, 1.4$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.93 (s, 5H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.07-2.80 (m, 2H), 2.52 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 1.48 (s, 9H).

Промежуточное соединение 4CE: трет-бутил (2R)-2-{[3-(метоксикарбонил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат



Промежуточное соединение 3 (23.17 г, 70.6 ммоль), промежуточное соединение 6CE (28.9 г, 77.7 ммоль) и карбонат цезия (34.52 г, 105.9 ммоль) объединяли в ацетонитриле (300 мл) и перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 2.5 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Целит®, промывая EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (элюирование смесями 0-50% EtOAc в гептане на 340 г предварительно заправленной колонке KP-SiO₂) с получением 27.22 г (выход 69%) указанного в заголовке соединения в виде вязкого желтого масла.

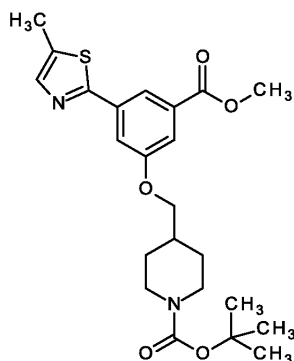
^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.13 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=2.4, 1.3$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 4.18-3.78 (m, 11H), 3.67-3.54 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.52 (d, $J=1.0$ Гц, 3H), 1.48 (s, 9H).

ЖХМС (метод А) В.у.=1.40 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=449$ ($M+\text{H}$) $^+$.

По аналогии с методикой, описанной для промежуточного соединения 4CE, следующие промежуточные соединения получали, используя соответствующие фенольные и тозилатные исходные вещества.

Проме- жут. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
4CD		Трет-бутил (2S)-2-{[3-(метоксикарбонил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат	^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.13 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 2.5, 1.4 Гц, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 4.18 – 3.99 (m, 3H), 3.95 – 3.75 (m, 6H), 3.67 – 3.55 (m, 1H), 3.08 – 2.80 (m, 2H), 2.52 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 1.48 (s, 9H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.36 мин, МС (ESI-положит.) m/z = 449 (M+H) $^+$.
4CH		Трет-бутил (2R)-2-{[3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(метоксикарбонил)фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат	^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.72 – 3.02 (m, 4H), 3.38 – 3.56 (m, 1H), 3.61 – 3.80 (m, 2H), 3.80 – 4.02 (m, 5H), 4.07 – 4.29 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 2.5, 1.4 Гц, 1H), 7.64 – 7.68 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.02 (t, J = 1.4 Гц, 1H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.51 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 463 (M+H) $^+$.
4CI		Трет-бутил (2S)-2-{[3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(метоксикарбонил)фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат	ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.47 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 463 (M+H) $^+$.
4CJ		Трет-бутил (2S)-2-{[3-(5-хлортиазол-2-ил)-5-метоксикарбонил-фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат	^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.08 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.71 – 7.53 (m, 3H), 4.22 – 3.74 (m, 9H), 3.70 – 3.53 (m, 1H), 3.13 – 2.78 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.50 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 491 (M+Na) $^+$.
4CK		Трет-бутил (2R)-2-{[3-(5-хлортиазол-2-ил)-5-метоксикарбонил-фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат	^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.08 (s, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 3H), 4.14 (dd, J = 9.9, 5.4 Гц, 1H), 4.08 (dd, J = 9.9, 4.5 Гц, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.99 – 3.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 – 3.88 (m, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.66 – 3.53 (m, 1H), 3.09 – 2.96 (m, 1H), 2.97 – 2.76 (m, 1H), 1.48 (s, 9H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.53 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 491 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 4CG: трет-бутил 4-{[3-(метоксикарбонил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]метил} пиперидин-1-карбоксилат

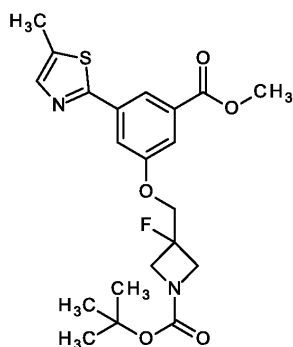


Промежуточное соединение 3 (300 мг, 1.20 ммоль), 1-Вос-4-бромметилпиперидин (4.35 мг, 1.56 ммоль) и карбонат цезия (784 мг, 2.04 ммоль) объединяли в MeCN (5 мл) и нагревали до 100°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 0-40% EtOAc в гептане на 25 г предварительно заправленной колонке KP-SiO₂) с получением 272.2 мг (выход 49%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.08 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (d, J=6.4 Гц, 2H), 2.84-2.71 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.84 (d, J=11.5 Гц, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.36- 1.23 (m, 2H).

ЖХ-МС (метод А) В.у.=1.50 мин, МС (ESI-положит.): m/z=447 (M+H)⁺.

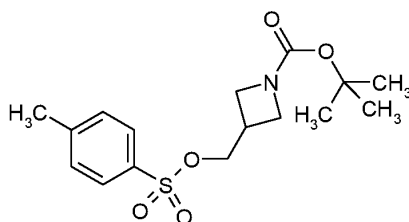
Промежуточное соединение 4CL: трет-бутил 3-фтор-3-{[3-(метоксикарбонил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]метил}азетидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому при 0°C раствору промежуточного соединения 3 (300 мг, 1.201 ммоль), трет-бутил 3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (321 мг, 1.56 ммоль) и трифенилфосфина (1.26 г, 4.81 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) по каплям добавляли DIAD (472 мкл, 2.41 ммоль). Спустя 10 мин реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество DIAD (200 мкл, 1.02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество DIAD (200 мкл, 1.02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 70 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование градиентом 0-100% EtOAc в гептане на предварительно заправленной колонке KP-SiO₂) с получением 1.43 г (выход 41%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Вещество использовали без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод А) В.у.=1.37 мин, МС (ESI-положит.): m/z=437 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 6CV: трет-бутил 3-({[(4-метилфенил)сульфонил]окси}метил)азетидин-1-карбоксилат

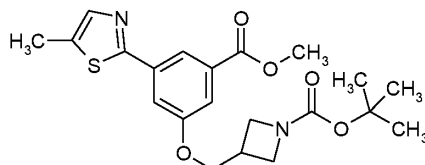


Смесь трет-бутил 3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (600 мг, 3.20 ммоль), 4-метилбензолсульфонилхлорида (672 мг, 3.52 ммоль), ТЕА (670 мкл, 4.8 ммоль) и гидрохлорида триметиламмония (30.6 мг, 320 мкмоль) в ДХМ (3.2 мл) перемешивали при КТ до полного превращения. Реакционную смесь упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (сили-

кагель, градиент гексан/EtOAc) с получением 800 мг (выход 73%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] 1.34 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 2.73-2.87 (m, 1H), 3.46 (br. s., 2H), 3.74-3.91 (m, 2H), 4.16 (d, 2H), 7.44-7.57 (m, 2H), 7.74-7.85 (m, 2H).

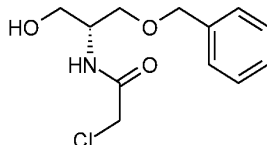
Промежуточное соединение 4CV: трет-бутил 3-{[3-(метоксикарбонил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]метил}азетидин-1-карбоксилат



Смесь промежуточного соединения 3 (389 мг, 1.56 ммоль), промежуточного соединения 6CV (389 мг, 1.56 ммоль) и Cs_2CO_3 в ДМФА (11 мл) перемешивали при 90°C до полного превращения. ДМФА упаривали при пониженном давлении, добавляли воду и ДХМ, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенную органику упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/EtOAc) с получением 300 мг (выход 46%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] 1.38-1.44 (m, 9H), 2.90-3.05 (m, 1H), 3.66-3.80 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.93-4.04 (m, 2H), 4.26 (d, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.60-7.69 (m, 2H), 8.00 (t, 1H).

Промежуточное соединение 149: N-[(2R)-1-(бензилокси)-3-гидроксипропан-2-ил]-2-хлорацетамид

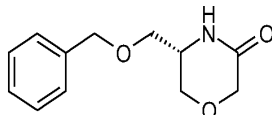


(2R)-2-амино-3-(бензилокси)пропан-1-ол (5.00 г, 27.6 ммоль) растворяли в ацетонитриле (87 мл) и MeOH (16 мл) и добавляли ТЕА (4.6 мл, 33 ммоль).

Смесь охлаждали до -10°C и по каплям добавляли раствор хлорацетилхлорида (2.4 мл, 30 ммоль) в ацетонитриле. Смесь перемешивали в течение 20 ч при КТ. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент EtOAc/гексан) с получением 5.46 г (выход 77%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 2.57 (br. s., 1H), 3.51-3.71 (m, 3H), 3.81 (dd, 1H), 3.95-4.10 (m, 3H), 4.42-4.52 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.21-7.35 (m, 5H).

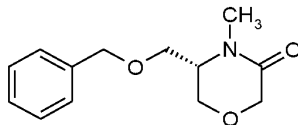
Промежуточное соединение 150: (5S)-5-[(бензилокси)метил]морфолин-3-он



К раствору трет-бутилата калия (980 мг, 8.73 ммоль) в 2-метилбутан-2-оле по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 149 (2.25 г, 8.73 ммоль) в 2-метилбутан-2-оле в течение 2 ч. Спустя 12 ч добавляли дополнительный 1 экв. трет-бутилата калия и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент EtOAc/EtOH) с получением 1.50 г (выход 78%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 3.39-3.48 (m, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.70-3.81 (m, 1H), 3.87 (dd, 1H), 4.16 (d, 2H), 4.55 (d, 2H), 6.33 (br. s., 1H), 7.29-7.42 (m, 5H).

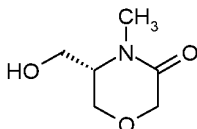
Промежуточное соединение 151: (5S)-5-[(бензилокси)метил]-4-метилморфолин-3-он



Раствор промежуточного соединения 150 (619 мг, 2.8 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли по каплям к суспензии NaH (134 мг, 60%, 3.36 ммоль) в ТГФ (70 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин при КТ, затем охлаждали до 0°C и добавляли MeI (870 мкл, 14 ммоль). Спустя 15 мин реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 15 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (50 мл) при 0°C и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой, экстрагировали EtOAc и органический слой сушили над MgSO_4 . Растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением 650 мг (выход 99%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.90 мин, MS ES+ $m/z=236$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

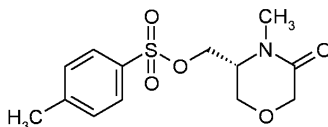
Промежуточное соединение 152: (5S)-5-(гидроксиметил)-4-метилморфолин-3-он



Промежуточное соединение 151 (617 мг, 2.62 ммоль) растворяли в EtOH, добавляли Pd(OH)₂ (92 мг, 20% на угле, 131 мкмоль) и перемешивали в течение 10 ч в атмосфере водорода. Добавляли дополнительное количество Pd(OH)₂ (0,025 экв.) и смесь перемешивали в течение 3 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через Целит® и промывали EtOH. Органическую фазу концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 398 мг (выход 100%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 1.96 (t, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.29 (td, 1H), 3.79-3.96 (m, 3H), 4.08-4.28 (m, 3H).

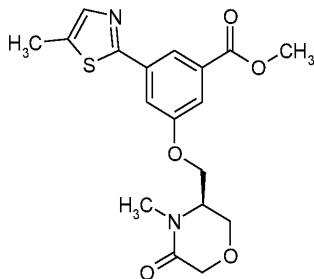
Промежуточное соединение 6CX: [(3R)-4-метил-5-оксоморфолин-3-ил]метил 4-метилбензолсульфонат



Смесь промежуточного соединения 152 (322 мг, 2.22 ммоль), ТЕА (460 мкл, 3.3 ммоль) и гидрохлорида триметиламина в ДХМ охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 3-мя порциями 4-метилбензолсульфонилхлорид (465 мг, 2.44 ммоль) и раствор перемешивали при КТ до полного превращения. Реакционную смесь обрабатывали N,N-диметилендиамином (290 мкл, 2.7 ммоль) до израсходования непрореагировавшего 4-метилбензолсульфонилхлорида. К реакционной смеси добавляли воду и водную фазу экстрагировали ДХМ. Органическую фазу концентрировали досуха с получением 505 мг (выход 68%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] 2.43 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.82 (d, 2H).

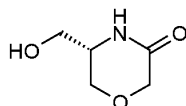
Промежуточное соединение 4CX: метил 3-{[(3R)-4-метил-5-оксоморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



Смесь промежуточного соединения 3 (280 мг, 1.12 ммоль), промежуточного соединения 6CX (505 мг, 1.69 ммоль) и Cs₂CO₃ (550 мг, 1.69 ммоль) перемешивали при 90°C до полного превращения. ДМФА упаривали при пониженном давлении, добавляли воду и ДХМ, и водный слой экстрагировали ДХМ (три раза). Объединенную органику упаривали досуха и сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/EtOAc) с получением 530 мг указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.09 мин, МС ES+ m/z=377 (M+H)⁺.

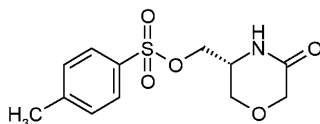
Промежуточное соединение 153: (5S)-5-(гидроксиметил)морфолин-3-он



Промежуточное соединение 150 (650 мг, 2.94 ммоль) растворяли в MeOH (53 мл) и добавляли Pd(OH)₂ (103 мг, 20% на угле, 147 мкмоль), и перемешивали в течение 8 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали через Целит®, промывали EtOH и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 322 мг (выход 74%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 2.88 (br. s., 1H), 3.59-3.79 (m, 4H), 3.82-3.97 (m, 1H), 4.06-4.25 (m, 2H), 7.18 (br. s., 1H).

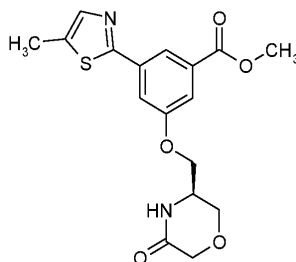
Промежуточное соединение 6CY: [(3R)-5-оксоморфолин-3-ил]метил 4-метилбензолсульфонат



Смесь промежуточного соединения 153 (322 мг, 2.46 ммоль), ТЕА (510 мкл, 3.7 ммоль) и гидрохлорида триметиламина (23.5 мг, 246 мкмоль) в ДХМ (7.2 мл) охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 3-мя порциями 4-метилбензолсульфонилхлорид (515 мг, 2.70 ммоль) и раствор перемешивали при КТ до полного превращения. Реакционную смесь обрабатывали N,N-диметилендиамин (320 мкл, 2.9 ммоль) для израсходования непрореагировавшего 4-метилбензолсульфонилхлорида. К сырой смеси добавляли воду и собранную водную фазу экстрагировали ДХМ (три раза). Объединенные органические слои концентрировали досуха с получением 526 мг (выход 42%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.83 мин, МС ES+ $m/z=286$ (M+H)⁺.

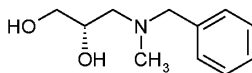
Промежуточное соединение 4СУ: метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[3-(3R)-5-оксоморфолин-3-ил]метокси]бензоат



Смесь промежуточного соединения 3 (306 мг, 1.23 ммоль), промежуточного соединения 6СУ (526 мг, 1.84 ммоль) и Cs₂CO₃ (601 мг, 1.84 ммоль) в ДМФА (120 мл) перемешивали при 90°C до полного превращения. ДМФА упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между водой и ДХМ. Водный слой экстрагировали ДХМ (три раза) и объединенные органические слои упаривали досуха. Очистка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент EtOAc/гексан) давала 834 мг указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.03 мин, МС ES+ $m/z=363$ (M+H)⁺.

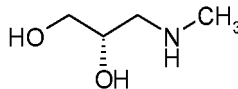
Промежуточное соединение 154: (2S)-3-[бензил(метил)амино]пропан-1,2-диол



Раствор (2R)-оксиран-2-илметанола (4.71 г, 63.6 ммоль) и N-метил-1-фенилметанамина (7.9 мл, 61 ммоль) в MeOH (350 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч, охлаждали до КТ и упаривали досуха при пониженном давлении с получением 12.6 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.83 мин, МС ES+ $m/z=196$ (M+H)⁺.

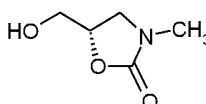
Промежуточное соединение 155: (2S)-3-(метиламино)пропан-1,2-диол



Смесь промежуточного соединения 154 (12.6 г, 64.5 ммоль) и палладия на угле (4.12 г, 5%, 1.94 ммоль) в MeOH (78 мл) гидрировали при давлении 5 бар в течение 18 ч при 23°C. Смесь фильтровали, промывали MeOH и фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении с получением 6.07 г (выход 76%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 2.45 (s, 3H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.71-2.77 (m, 1H), 2.89-2.98 (m, 3H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.79 (ddt, 1H).

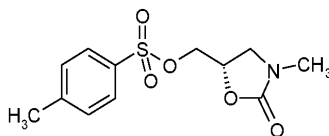
Промежуточное соединение 156: (5S)-5-(гидроксиметил)-3-метил-1,3-оксазолидин-2-он



К смеси промежуточного соединения 155 (3.25 г, 30.9 ммоль) и диэтилкарбоната (22 мл, 190 ммоль) добавляли трет-бутилат калия (173 мг, 1.55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при 100°C и упаривали досуха с получением 1.44 г (выход 31%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] 2.72 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.53 (t, 2H), 4.46 (ddd, 1H), 5.09 (s, 1H).

Промежуточное соединение 6CZ: [(5S)-3-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил]метил 4-метилбензолсульфонат

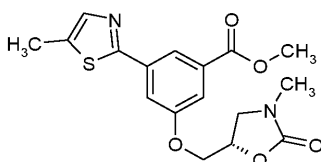


Смесь промежуточного соединения 156 (2.24 г, 17.1 ммоль), TEA (3.6 мл, 26 ммоль) и гидрохлорида триметиламина (163 мг, 1.71 ммоль) в ДХМ (50 мл) перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем обрабатывали 3-мя порциями 4-метилбензолсульфонилхлорида. Смесь перемешивали при КТ до полного превращения. Реакционную смесь обрабатывали N,N-диметилендиамин (2.2 мл, 20 ммоль) для израсходования непрореагировавшего 4-метилбензолсульфонилхлорида. Добавляли воду, водную фазу экстрагировали ДХМ (три раза) и объединенные органические слои концентрировали досуха с получением 4.67 г (выход 91%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 2.47 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.44 (dd, 1H), 3.65 (t, 1H), 4.06-4.21 (m, 2H), 4.61-4.73 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.76-7.86 (m, 2H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ, метод G: время удержания: 5.04 мин (78.4%) и 5.48 мин (21.6%), ее-значение: 56.8%.

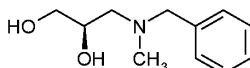
Промежуточное соединение 4CZ: метил 3-{[(5S)-3-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



Смесь промежуточного соединения 3 (582 мг, 2.34 ммоль), промежуточного соединения 6CZ (1.00 г, 3.50 ммоль) и Cs₂CO₃ (1.14 г, 3.50 ммоль) в ДМФА (17 мл) перемешивали при 90°C до полного превращения. ДМФА упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент EtOAc/гексан) с получением 844 мг (выход 94%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.07 мин, MS ES+ m/z=363 (M+H)⁺.

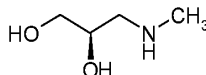
Промежуточное соединение 157: (2R)-3-[бензил(метил)амино]пропан-1,2-диол



Раствор (2S)-оксиран-2-илметанола (3.77 г, 50.9 ммоль) и N-метил-1-фенилметанамина (6.3 мл, 49 ммоль) в MeOH (280 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч, охлаждали до КТ и упаривали досуха при пониженном давлении с получением 9.72 г (выход 98%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.86 мин, MS ES+ m/z=196 (M+H)⁺.

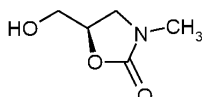
Промежуточное соединение 158: (2R)-3-(метиламино)пропан-1,2-диол



Смесь промежуточного соединения 157 (9.72 г, 49.8 ммоль) и палладия на угле (3.18 г, 5%, 1.49 ммоль) в MeOH (60 мл) гидрировали при давлении 5 бар в течение 18 ч при 23°C. Смесь фильтровали, промывали MeOH и фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении с получением 5.35 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 2.43-2.47 (m, 3H), 2.64-2.71 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.91 (br. s., 3H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.76-3.83 (m, 1H).

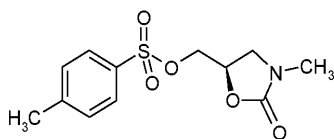
Промежуточное соединение 159: (5R)-5-(гидроксиметил)-3-метил-1,3-оксазолидин-2-он



К раствору промежуточного соединения 158 (2.58 г, 24.5 ммоль) в диэтилкарбонате (18 мл, 150 ммоль) добавляли трет-бутилат калия (138 мг, 1.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при 100°C и упаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент EtOAc/гексан) с получением 861 мг (выход 27%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 2.72 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.40-4.51 (m, 1H), 5.10 (t, 1H).

Промежуточное соединение 6DA: [(5R)-3-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил]метил 4-метилбензолсульфонат

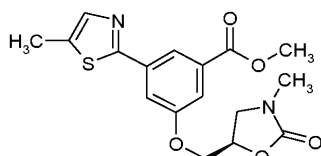


Смесь промежуточного соединения 159 (2.74 г, 20.9 ммоль), ТЕА (4.4 мл, 31 ммоль) и гидрохлорида триметиламина (200 мг, 2.09 ммоль) в ДХМ (61 мл) охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (4.38 г, 23.0 ммоль) 3-мя порциями и раствор перемешивали при КТ до полного превращения. Реакционную смесь обрабатывали N,N-диметилендиамином (2.7 мл, 25 ммоль) для израсходования непрореагировавшего 4-метилбензолсульфонилхлорида. Добавляли воду, водную фазу экстрагировали ДХМ (три раза) и объединенные органические слои концентрировали досуха с получением 5.97 г (выход 94%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 2.43 (s, 3H), 2.66-2.73 (m, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.57 (t, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 4.69 (dt, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.75-7.85 (m, 2H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ, метод G: время удержания: 5.46 мин (88.0%) и 5.05 мин (12.0%), ее-значение: 76.0%.

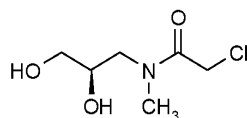
Промежуточное соединение 4DA: метил 3-{[(5R)-3-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



Смесь промежуточного соединения 6DA (582 мг, 2.34 ммоль), промежуточного соединения 3 (1.00 г, 3.50 ммоль) и Cs₂CO₃ (1.14 г, 3.50 ммоль) в ДМФА (17 мл) перемешивали при 90°C до полного превращения. ДМФА упаривали при пониженном давлении, добавляли воду и ДХМ и водный слой экстрагировали ДХМ (три раза). Объединенные органические слои упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент EtOAc/гексан) с получением 609 мг (выход 67%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 2.79 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.43 (dd, 1H), 3.70 (t, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.82-4.93 (m, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.66 (q, 2H), 8.02 (t, 1H).

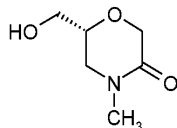
Промежуточное соединение 160: 2-Хлор-N-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]-N-метилацетамид



К раствору промежуточного соединения 158 (2.80 г, 26.6 ммоль) в ацетонитриле (84 мл) и MeOH (16 мл) добавляли ТЕА (4.5 мл, 32 ммоль) и смесь охлаждали до -10°C. По каплям добавляли раствор хлорацетилхлорида (2.3 мл, 29 ммоль) в ацетонитриле и смесь перемешивали в течение 20 ч при КТ. Реакционный растворитель отгоняли с получением 4.53 г (выход 94%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.45 мин, MS ES+ m/z=183 (M+H)⁺.

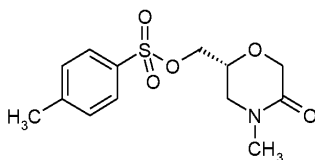
Промежуточное соединение 161: (6R)-6-(гидроксиметил)-4-метилморфолин-3-он



К раствору трет-бутилата калия (5.60 г, 49.9 ммоль) в 2-метилбутан-2-оле по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 160 (4.53 г, 24.9 ммоль) в 2-метилбутан-2-оле в течение 2 ч. Спустя 4 ч превращение было завершено. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент EtOAc/EtOH) с получением 4.63 г указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] 2.85 (s, 3H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.37-3.54 (m, 2H), 3.78 (dq, 1H), 4.01-4.06 (m, 2H), 4.91 (t, 1H).

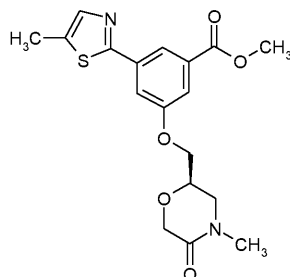
Промежуточное соединение 6DB: [(2R)-4-метил-5-оксоморфолин-2-ил]метил 4-метилбензолсульфонат



Смесь промежуточного соединения 161 (4.63 г, 31.9 ммоль), ТЕА (6.7 мл, 48 ммоль) и гидрохлорида триметиламина (305 мг, 3.19 ммоль) в ДХМ (94 мл) охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Затем 3-мя порциями добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (6.69 г, 35.1 ммоль). Раствор перемешивали при КТ до полного превращения. Реакционную смесь обрабатывали N,N-диметилендиамином (4.2 мл, 38 ммоль) для израсходования непрореагировавшего 4-метилбензолсульфонилхлорида. Добавляли воду, водную фазу экстрагировали ДХМ (три раза) и органический слой концентрировали досуха с получением 3.43 г (выход 36%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.90 мин, МС ES+ $m/z=300$ (M+H)⁺.

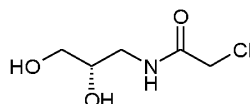
Промежуточное соединение 4DB: метил 3-{[(2R)-4-метил-5-оксоморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



Смесь промежуточного соединения 3 (1.90 г, 7.64 ммоль), промежуточного соединения 6DB (3.43 г, 11.5 ммоль) и Cs₂CO₃ (3.73 г, 11.5 ммоль) в ДМФА (56 мл) перемешивали при 90°C до полного превращения. ДМФА упаривали при пониженном давлении с получением 2.76 г (выход 96%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

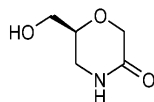
ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.06 мин, МС ES+ $m/z=377$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 162: 2-хлор-N-[(2S)-2,3-дигидроксипропил]ацетамид



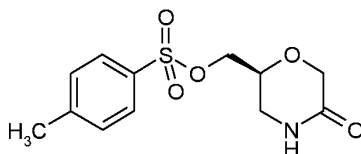
(2S)-3-Аминопропан-1,2-диол (5.00 г, 54.9 ммоль) растворяли в ацетонитриле (170 мл) и MeOH (32 мл) и добавляли ТЕА (9.2 мл, 66 ммоль). Смесь охлаждали до -10°C и по каплям добавляли раствор хлорацетилхлорида (4.8 мл, 60 ммоль) в ацетонитриле, и смесь перемешивали в течение 21 ч при КТ. Реакционный растворитель отгоняли при пониженном давлении и оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент EtOAc/гексан/MeOH) с получением 10.5 г указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 163: (6S)-6-(гидроксиметил)морфолин-3-он



трет-Бутилат калия (14.0 г, 125 ммоль) растворяли в 2-метилбутан-2-оле. По каплям добавляли раствор промежуточного соединения 162 в 2-метилбутан-2-оле в течение 2 ч и реакционную смесь перемешивали до полного превращения. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент EtOAc/гексан) с получением 7.46 г (выход 27%) указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 6DC: [(2S)-5-оксоморфолин-2-ил]метил 4-метилбензолсульфонат

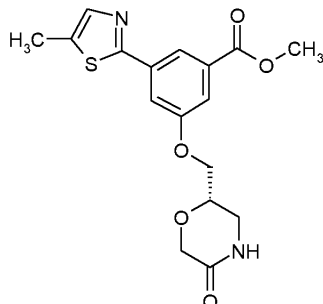


Смесь промежуточного соединения 163 (7.46 г, 56.9 ммоль), ТЕА (12 мл, 85 ммоль) и гидрохлорида триметиламина (544 мг, 5.69 ммоль) в ДХМ охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Затем 3-мя порциями добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (11.9 г, 62.6 ммоль). Раствор перемешивали при КТ до полного превращения. Реакционную смесь обрабатывали N,N-диметилендиамином (7.5

мл, 68 ммоль) для израсходования непрореагировавшего 4-метилбензолсульфонилхлорида. Добавляли воду, водную фазу экстрагировали ДХМ (три раза) и органический слой концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 5.23 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.86 мин, МС ES+ $m/z=286$ (M+H)⁺.

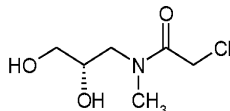
Промежуточное соединение 4DC: метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[[(2S)-5-оксоморфолин-2-ил]метокси]бензоат



Смесь промежуточного соединения 3 (3.05 г, 12.2 ммоль), промежуточного соединения 6DC (5.23 г, 18.3 ммоль) и Cs₂CO₃ (5.97 г, 18.3 ммоль) в ДМФА (89 мл) перемешивали при 90°C до полного превращения. ДМФА упаривали и добавляли ДХМ и воду. Смесь экстрагировали ДХМ (три раза), объединенные органические слои упаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент EtOAc/EtOH) с получением 2.14 г (выход 48%) указанного в заголовке соединения.

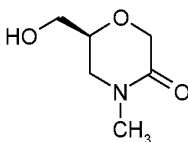
ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.00 мин, МС ES+ $m/z=363$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 164: 2-хлор-N-[(2S)-2,3-дигидроксипропил]-N-метилацетамид



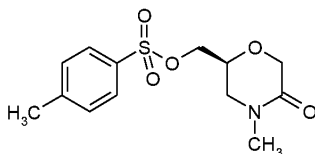
Промежуточное соединение 155 растворяли в ацетонитриле (84 мл) и MeOH (16 мл) и добавляли TEA (4.5 мл, 32 ммоль) и смесь охлаждали до -10°C. По каплям добавляли раствор хлорацетилхлорида (2.3 мл, 29 ммоль) в ацетонитриле и смесь перемешивали в течение 20 ч при КТ. Растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением 8.64 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 165: (6S)-6-(гидроксиметил)-4-метилморфолин-3-он



трет-Бутилат калия (8.01 г, 71.4 ммоль) растворяли в 2-метилбутан-2-оле. По каплям добавляли раствор промежуточного соединения 164 в 2-метилбутан-2-оле в течение 2 ч. Смесь перемешивали в течение ночи и затем реакционный растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением 3.63 г (выход 53%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

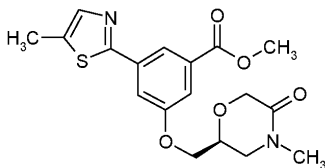
Промежуточное соединение 6DD: [(2S)-4-метил-5-оксоморфолин-2-ил]метил 4-метилбензолсульфонат



Смесь промежуточного соединения 165 (4.00 г, 27.6 ммоль), TEA (5.8 мл, 41 ммоль) и гидрохлорида триметиламина (263 мг, 2.76 ммоль) в ДХМ (81 мл) охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Затем 3-мя порциями добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (5.78 г, 30.3 ммоль). Раствор перемешивали при КТ до полного превращения. Реакционную смесь обрабатывали N,N-диметилендиамин (3.6 мл, 33 ммоль) для израсходования непрореагировавшего 4-метилбензолсульфонилхлорида. Добавляли воду и водную фазу экстрагировали ДХМ (три раза), и объединенные органические слои концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент EtOAc/MeOH) с получением 2.55 г (выход 31%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.90 мин, МС ES+ $m/z=300$ (M+H)⁺.

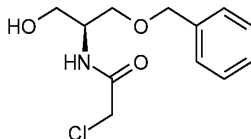
Промежуточное соединение 4DD: метил 3-[[[(2S)-4-метил-5-оксоморфолин-2-ил]метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



Смесь промежуточного соединения 3 (1.42 г, 5.68 ммоль), промежуточного соединения 6DD (2.55 г, 8.52 ммоль) и Cs₂CO₃ (2.78 г, 8.52 ммоль) в ДМФА (41 мл) перемешивали при 90°C до полного превращения. ДМФА отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент EtOAc/гексан) с получением 1.57 г (выход 73%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.06 мин, МС ES+ $m/z=377$ (M+H)⁺.

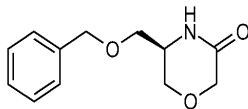
Промежуточное соединение 166: N-[(2S)-1-(бензилокси)-3-гидроксипропан-2-ил]-2-хлорацетамид



(2S)-2-Амино-3-(бензилокси)пропан-1-ол (5.00 г, 27.6 ммоль) растворяли в ацетонитриле (87 мл), и добавляли MeOH (16 мл) и TEA (4.6 мл, 33 ммоль). Смесь охлаждали до -10°C и по каплям добавляли раствор хлорацетилхлорида (2.4 мл, 30 ммоль) в ацетонитриле. Смесь перемешивали в течение 20 ч при КТ и реакционные растворители отгоняли с получением 10.91 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.83 мин, МС ES+ $m/z=258$ (M+H)⁺.

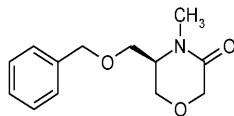
Промежуточное соединение 167: (5R)-5-[(бензилокси)метил]морфолин-3-он



трет-Бутилат калия (3.96 г, 35.3 ммоль) растворяли в 2-метилбутан-2-оле. По каплям добавляли раствор промежуточного соединения 166 (5.68 г, 17.6 ммоль) в 2-метилбутан-2-оле (160 мл всего) в течение 2 ч и смесь перемешивали до полного превращения. Реакционный растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент EtOAc/EtOH) с получением 3.57 г (выход 89%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 3.39-3.47 (m, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.87 (dd, 1H), 4.09-4.24 (m, 2H), 4.49-4.60 (m, 2H), 6.39 (br. s., 1H), 7.29-7.43 (m, 5H).

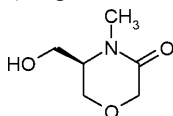
Промежуточное соединение 168: (5R)-5-[(бензилокси)метил]-4-метилморфолин-3-он



Раствор промежуточного соединения 167 (2.00 г, 9.04 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли по каплям к суспензии NaN (434 мг, чистота 60%, 10.8 ммоль) в ТГФ (70 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин при КТ. К смеси добавляли MeI (2.8 мл, 45 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (50 мл) при 0°C, и растворители отгоняли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (три раза). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением 1.78 г (выход 78%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 3.03 (s, 3H), 3.40 (ddd, 1H), 3.62-3.81 (m, 3H), 4.03-4.24 (m, 3H), 4.51-4.61 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 5H).

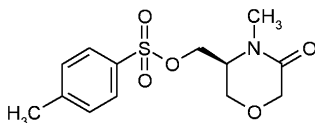
Промежуточное соединение 169: (5R)-5-(гидроксиметил)-4-метилморфолин-3-он



Промежуточное соединение 168 (1.78 г, 7.57 ммоль) растворяли в MeOH (140 мл), добавляли Pd(OH)₂ (266 мг, 20% на угле, 378 мкмоль) и смесь перемешивали в течение 10 ч в атмосфере водорода. Добавляли еще 0.0025 экв. катализатора и смесь перемешивали в течение еще 3 ч в атмосфере водорода.

Реакционную смесь фильтровали через Целит® и промывали EtOH и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением 1.12 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

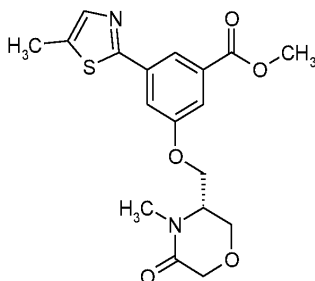
Промежуточное соединение 6DE: [(3S)-4-метил-5-оксоморфолин-3-ил]метил 4-метилбензолсульфонат



Смесь промежуточного соединения 169, TEA (1.6 мл, 12 ммоль) и гидрохлорида триметиламина (73.7 мг, 772 мкмоль) в ДХМ (23 мл) охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Затем 3-мя порциями добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (1.62 г, 8.49 ммоль). Раствор перемешивали при КТ до полного превращения. Реакционную смесь обрабатывали N,N-диметилендиамином (1.0 мл, 9.3 ммоль) для израсходования непрореагировавшего 4-метилбензолсульфонилхлорида. К смеси добавляли воду и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ (три раза) и объединенные органические слои концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент EtOAc/гексан) с получением 917 мг (выход 40%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.89 мин, MC ES+ m/z=300 (M+H)⁺.

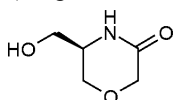
Промежуточное соединение 4DE: метил 3-[[(3S)-4-метил-5-оксоморфолин-3-ил]метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат



Смесь промежуточного соединения 3 (312 мг, 1.25 ммоль), промежуточного соединения 6DE (450 мг, 1.50 ммоль) и Cs₂CO₃ (612 мг, 1.88 ммоль) в ДМФА (6.3 мл) перемешивали при 90°C до полного превращения. ДМФА отгоняли при пониженном давлении, добавляли воду и ДХМ и слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (три раза) и объединенные органические слои упаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент EtOAc/гексан) с получением 294 мг (выход 58%) указанного в заголовке соединения.

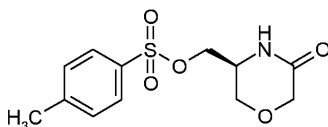
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 3.00 (s, 3H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.83-3.92 (m, 4H), 4.01 (d, 1H), 4.08 (d, 2H), 4.29 (d, 1H), 4.33-4.42 (m, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.02 (t, 1H).

Промежуточное соединение 170: (5R)-5-(гидроксиметил)морфолин-3-он



Промежуточное соединение 167 растворяли в MeOH (120 мл), добавляли Pd(OH)₂ (244 мг, 20% на угле, 348 мкмоль) и перемешивали в течение 10 ч в атмосфере водорода. Добавляли еще 0,025 экв. катализатора и смесь перемешивали в течение еще 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через Целит® и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1.16 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 6DF: [(3S)-5-оксоморфолин-3-ил]метил 4-метилбензолсульфонат

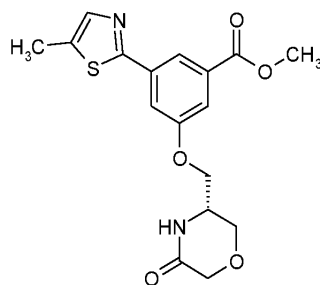


Смесь промежуточного соединения 170 (1.16 г, 8.85 ммоль), TEA (1.8 мл, 13 ммоль) и гидрохлорида триметиламина (84.5 мг, 885 мкмоль) в ДХМ (26 мл) охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Затем 3-мя порциями добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (1.86 г, 9.73 ммоль). Раствор перемешивали при КТ до полного превращения. Реакционную смесь обрабатывали N,N-диметилендиамином (1.2 мл, 11 ммоль) для израсходования непрореагировавшего 4-метилбензолсульфонилхлорида. К смеси добавляли воду, слои разделяли и водную фазу экстрагировали ДХМ (три раза). Объединенные органические слои концентрировали досуха и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент гексан/EtOAc/MeOH) с получением 1.06 г (вы-

ход 42%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.83 мин, МС ES+ $m/z=286$ (M+H)⁺.

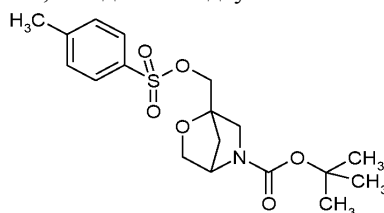
Промежуточное соединение 4DF: метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(3S)-5-оксоморфолин-3-ил]метокси}бензоат



Смесь промежуточного соединения 3 (364 мг, 1.46 ммоль), промежуточного соединения 6DF (500 мг, 1.75 ммоль) и Cs₂CO₃ (714 мг, 2.19 ммоль) перемешивали при 90°C до полного превращения. ДМФА упаривали при пониженном давлении, добавляли воду и ДХМ и слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (три раза) и объединенные органические слои упаривали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент гексан/EtOAc/MeOH) с получением 349 мг (выход 59%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] 3.76 (d, 1H), 3.84-3.88 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.08 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 7.98-8.05 (m, 1H), 8.30 (d, 1H).

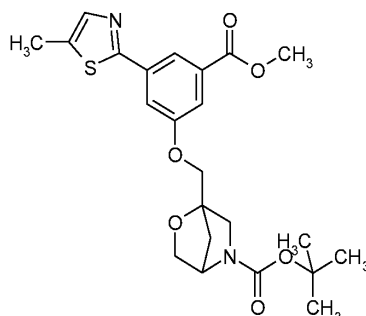
Промежуточное соединение 6DJ: трет-бутил 1-({[(4-метилфенил)сульфонил]окси}метил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилат, в виде смеси двух энантиомеров



Смесь трет-бутил 1-(гидроксиметил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилата (1.00 г, 4.36 ммоль), ТЕА (910 мкл, 6.5 ммоль) и гидрохлорида триметиламина (41.7 мг, 436 мкмоль) в ДХМ (13 мл) охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Затем 3-мя порциями добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (915 мг, 4.80 ммоль) и раствор перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали N,N-диметилендиэтиламином (570 мкл, 5.2 ммоль) для израсходования непрореагировавшего 4-метилбензолсульфонилхлорида. К смеси добавляли воду, водную фазу экстрагировали ДХМ (три раза) и объединенные органические слои концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент гексан/EtOAc/MeOH) с получением 1.41 г (выход 84%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] 1.38 (d, 9H), 1.63-1.82 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.04-3.24 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.37 (d, 3H), 7.49 (d, 2H), 7.75-7.85 (m, 2H).

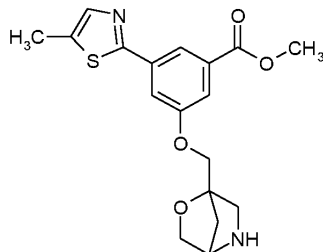
Промежуточное соединение 4DG: трет-бутил 1-{[3-(метоксикарбонил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]метил}-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилат, в виде смеси двух энантиомеров



Смесь промежуточного соединения 3 (450 мг, 1.81 ммоль), промежуточного соединения 6DJ, Cs₂CO₃ (882 мг, 2.71 ммоль) и ДМФА (10 мл) перемешивали при 90°C до полного превращения. ДМФА упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в воде и ДХМ и фазы разделяли. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои упаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент гексан/EtOAc) с получением 635 мг (выход 69%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] 1.35-1.47 (m, 9H), 1.84-1.96 (m, 2H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.81-3.92 (m, 4H), 4.34-4.57 (m, 3H), 7.55 (dd, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 8.01 (t, 1H).

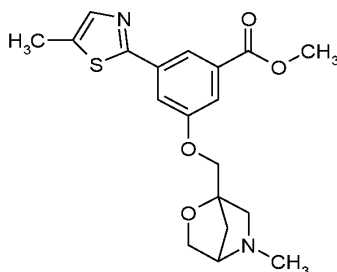
Промежуточное соединение 171: метил 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-1-илметокси)бензоат, в виде смеси двух энантиомеров



Смесь промежуточного соединения 4DG, ТФУ (4.4 мл, 57 ммоль) и ДХМ (44 мл) перемешивали при КТ до полного превращения. Смесь упаривали досуха при пониженном давлении с получением 530 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] 2.02 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 3.35 (t, 2H), 3.85-3.93 (m, 4H), 3.97-4.18 (m, 2H), 4.45 (br. s., 1H), 4.50-4.67 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.64-7.76 (m, 2H), 8.02 (t, 1H).

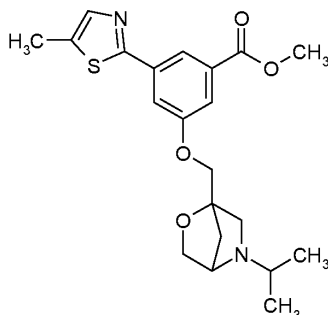
Промежуточное соединение 173: метил 3-[(5-метил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат, в виде смеси двух энантиомеров



Смесь промежуточного соединения 171 (257 мг, 712 мкмоль), формальдегида (530 мкл, 37%, 7.1 ммоль), уксусной кислоты (410 мкл, 100%, 7.1 ммоль) и 1,2-дихлорэтана (6.1 мл) перемешивали при КТ в течение 30 мин. Затем осторожно добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3.0 мл, 2.1 ммоль) и смесь перемешивали при КТ. Добавляли дополнительные количества формальдегида, уксусной кислоты и триацетоксиборгидрида натрия для обеспечения завершения реакции. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент гексан/ EtOAc) с получением 100 мг (выход 38%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (600 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] 1.68-1.75 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 7.48-7.57 (m, 1H), 7.66 (d, 2H), 8.01 (s, 1H).

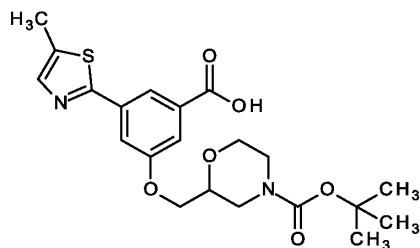
Промежуточное соединение 174: метил 3-[(5-изопропил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоат, в виде смеси двух энантиомеров



Промежуточное соединение 174 (150 мг, 54%) синтезировали из промежуточного соединения 171 (250 мг, 694 мкмоль) и ацетона (200 мкл, 2.8 ммоль) по аналогии с превращением промежуточного соединения 171 в промежуточное соединение 173.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] 0.96-1.07 (m, 6H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.61-2.77 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (d, 1H), 4.30-4.47 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 8.00 (t, 1H).

Промежуточное соединение 5CF: 3-{[4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота, в виде смеси энантиомеров

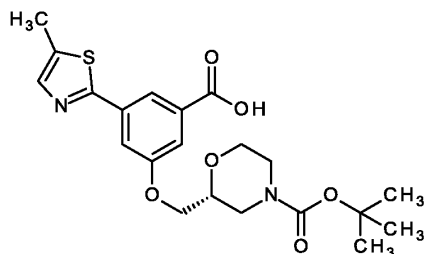


Промежуточное соединение 4CF (331 мг, 0.59 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл). Добавляли 1 М раствор LiOH (2 мл) и реакцию перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток вносили в воду (5 мл) и промывали EtOAc (5 мл). Водный слой подкисляли до pH 4 с помощью 1 М раствора HCl и экстрагировали ДХМ (2×5 мл) и смесью 1:1 IPA/CHCl₃ (2×5 мл). Объединенную органику сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток вносили в смесь MeCN/вода и лиофилизировали с получением 231.2 мг (выход 85%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d): δ [м.д.] 7.99 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 4.24-4.07 (m, 2H), 3.99-3.81 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.00-2.79 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

ЖХ-МС (метод А) В.у.=1.36 мин, МС (ESI-положит.): m/z=435 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5CE: 3-{[(2R)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



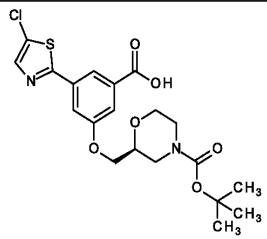
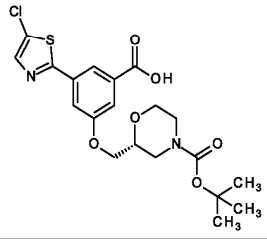
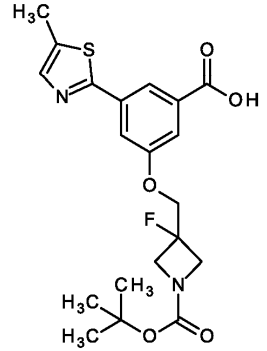
Промежуточное соединение 4CE (27.2 г, 48.6 ммоль) растворяли в ТГФ (200 мл). Добавляли 1 М раствор LiOH (100 мл, 100 ммоль) и реакцию перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли дополнительные количества ТГФ (50 мл), 1 М раствора LiOH (50 мл, 50 ммоль) и метанола (20 мл) и реакцию перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления MeOH/ТГФ и водный слой промывали EtOAc. Водный слой подкисляли до pH 4 с помощью конц. HCl и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенную ДХМ и EtOAc органику сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 28.21 г (выход 94%) указанного в заголовке соединения в виде желтого вязкого масла.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.23 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.27-3.48 (m, 7H), 3.11-2.77 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

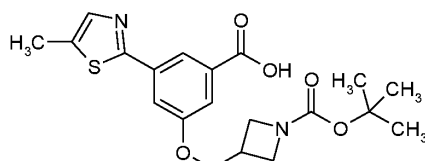
ЖХМС (метод А) В.у.=1.23 мин, МС (ESI-положит.): m/z=435 (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для промежуточного соединения 5CF, следующие промежуточные соединения получали, используя соответствующие сложнэфирные исходные вещества.

Проме- жу- т. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
5CG		3-{[1-(<i>Трет</i> - бутоксикарбонил)пипе- ридин-4-ил]метокси}- 5-(5-метил-1,3-тиазол- 2-ил)бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d): δ [м.д.] 8.22 (t, $J=1.3$, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.63 (dd, $J=2.4$, 1.3, 1H), 7.58 (d, $J=1.1$, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.94 (d, $J=6.4$, 2H), 2.86 – 2.69 (m, 2H), 2.54 (d, $J=0.9$, 3H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.38 – 1.25 (m, 2H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.29 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 433 ($M+H$) $^+$.
5CD		3-{[(2S)-4-(<i>трет</i> - бутоксикарбонил)морф- олин-2-ил]метокси}-5- (5-метил-1,3-тиазол-2- ил)бензойная кислота	ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.20 мин, МС (ESI-положит.) m/z = 435 ($M+H$) $^+$.
5CH		3-{[(2R)-4-(<i>трет</i> - бутоксикарбонил)морф- олин-2-ил]метокси}-5- (5-этил-1,3-тиазол-2- ил)бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ [м.д.] 1.29 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.73 – 3.00 (m, 4H), 3.46 (td, $J = 11.6$, 2.7 Гц, 1H), 3.67 – 3.76 (m, 2H), 3.82 – 3.96 (m, 2H), 4.11 – 4.22 (m, 2H), 7.51 (dd, $J = 2.4$, 1.3 Гц, 1H), 7.63 – 7.65 (m, 1H), 7.68 – 7.69 (m, 1H), 8.00 (t, $J = 1.4$ Гц, 1H), 13.23 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.31 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 449 ($M+H$) $^+$.
5CI		3-{[(2S)-4-(<i>трет</i> - бутоксикарбонил)морф- олин-2-ил]метокси}-5- (5-этил-1,3-тиазол-2- ил)бензойная кислота	^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ [м.д.] 1.29 (td, $J = 7.5$, 3.0 Гц, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.90 (m, 4H), 3.46 (td, $J = 11.6$, 2.8 Гц, 1H), 3.66 – 3.78 (m, 2H), 3.82 – 3.98 (m, 2H), 4.11 – 4.23 (m, 2H), 7.51 (dd, $J = 2.4$, 1.4 Гц, 1H), 7.61 – 7.64 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.00 (t, $J = 1.3$ Гц, 1H), 13.27 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.33 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 449 ($M+H$) $^+$.

5CJ		3-[[1-(2 <i>S</i>)-4- <i>трет</i> -бутоксикарбонилморфолин-2-ил]метокси]-5-(5-хлортиазол-2-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>): δ [м.д.] 8.14 (s, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 4.29 – 4.06 (m, 3H), 4.06 – 3.74 (m, 3H), 3.63 (td, J = 11.5, 2.3 Гц, 1H), 3.14 – 2.97 (m, 1H), 2.97 – 2.79 (m, 1H), 1.49 (s, 9H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.32 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 455 (M+H) ⁺ .
5CK		3-[[1-(2 <i>R</i>)-4- <i>трет</i> -бутоксикарбонилморфолин-2-ил]метокси]-5-(5-хлортиазол-2-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>): δ [м.д.] 8.14 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.72 – 7.69 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 3H), 4.03 – 3.73 (m, 3H), 3.71 – 3.51 (m, 1H), 3.10 – 2.97 (m, 1H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 1.49 (s, 9H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.37 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 455 (M+H) ⁺ .
5CL		3-[[1-(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)-3-фторазетидин-3-ил]метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ [м.д.] 1.40 (s, 9H), 2.51 (s, 3H), 3.97 – 4.08 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 18.1, 10.2 Гц, 2H), 4.53 (d, J = 22.0 Гц, 2H), 7.55 (dd, J = 2.5, 1.3 Гц, 1H), 7.63 – 7.67 (m, 2H), 8.02 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 13.32 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.24 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 423 (M+H) ⁺ .

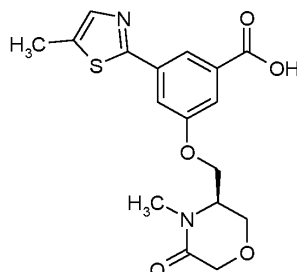
Промежуточное соединение 5CV: 3-[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



Смесь промежуточного соединения 4CV (100 мг, 239 мкмоль), NaOH (600 мкл, 2.0 М, 1.2 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при КТ до полного превращения. MeOH упаривали и добавляли водный раствор HCl (2 н.) и pH доводили до 4. Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенную органику упаривали досуха с получением 95 мг (выход 98%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.28 мин, МС ES⁺ m/z=405 (M+H)⁺.

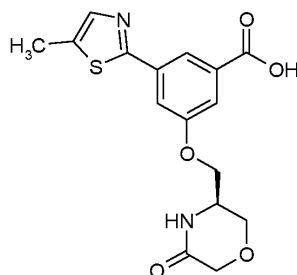
Промежуточное соединение 5CX: 3-[[1-(3*R*)-4-метил-5-оксоморфолин-3-ил]метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



К раствору промежуточного соединения 4CX (530 мг, 1.41 ммоль) в MeOH добавляли водный раствор NaOH (1.8 мл, 2.0 М, 3.5 ммоль). Смесь перемешивали при КТ до полного превращения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и pH доводили до 5. Смесь три раза экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои упаривали досуха с получением 417 мг (выход 82%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.90 мин, МС ES⁺ m/z=363 (M+H)⁺.

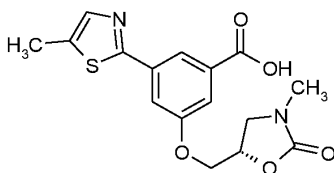
Промежуточное соединение 5CY: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[1-(3*R*)-5-оксоморфолин-3-ил]метокси]бензойная кислота



К раствору промежуточного соединения 4CY (834 мг, чистота 50%, 1.15 ммоль) в MeOH добавляли водный раствор NaOH (1.4 мл, 2.0 М, 2.9 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч, добавляли еще 1 мл водного раствора NaOH (2.0 М) и смесь перемешивали при КТ до полного превращения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и pH доводили до 5. Смесь три раза экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои упаривали досуха с получением 466 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.84 мин, MS ES+ $m/z=349$ (M+H)⁺.

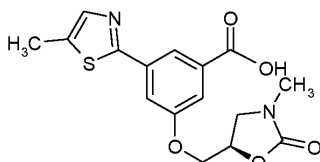
Промежуточное соединение 5CZ: 3-((5S)-3-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)метокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



К смеси промежуточного соединения 4CZ в MeOH (15 мл) добавляли водный раствор NaOH (2.9 мл, 2.0 М, 5.8 ммоль). Смесь перемешивали при КТ до полного превращения. Растворитель упаривали при пониженном давлении и pH доводили до 5. Смесь три раза экстрагировали EtOAc и органический слой упаривали досуха с получением 617 мг (выход 83%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.93 мин, MS ES+ $m/z=349$ (M+H)⁺.

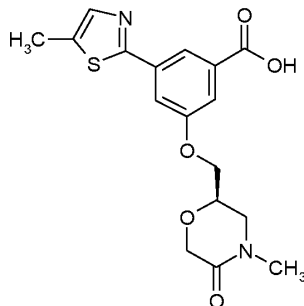
Промежуточное соединение 5DA: 3-((5R)-3-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)метокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



К раствору промежуточного соединения 4DA (609 мг, 1.68 ммоль) в MeOH (6.4 мл) и ТГФ (6.4 мл) добавляли водный раствор NaOH (2.1 мл, 2.0 М, 4.2 ммоль). Смесь перемешивали при КТ до полного превращения. Смесь концентрировали при пониженном давлении и pH доводили до 3. Затем смесь три раза экстрагировали EtOAc и органические слои упаривали досуха при пониженном давлении с получением 518 мг (выход 87%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 2.79 (s, 3H), 3.43 (dd, 1H), 3.70 (t, 1H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.31-4.38 (m, 1H), 4.82-4.93 (m, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.60-7.69 (m, 2H), 8.00 (t, 1H) 13.00-13.56 (m, 1H).

Промежуточное соединение 5DB: 3-((2R)-4-метил-5-оксоморфолин-2-ил)метокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота

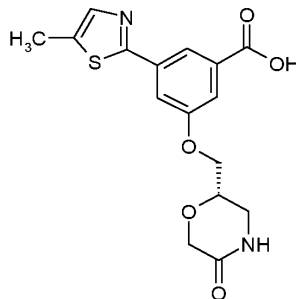


К смеси промежуточного соединения 4DB в MeOH (28 мл) и ТГФ (28 мл) добавляли водный раствор NaOH (9.2 мл, 2.0 М, 18 ммоль). Смесь перемешивали при КТ до полного превращения. Смесь концентрировали при пониженном давлении и pH доводили до 3. Смесь три раза экстрагировали EtOAc,

объединенные органические слои сушили при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент EtOAc/гексан) с получением 1.65 г (выход 59%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.91 мин, MC ES+ $m/z=363$ (M+H)⁺.

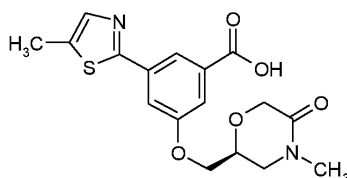
Промежуточное соединение 5DC: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(2S)-5-оксоморфолин-2-ил]метокси} бензойная кислота



К смеси промежуточного соединения 4DC в MeOH (38 мл) и ТГФ (38 мл) добавляли водный раствор NaOH (7.4 мл, 2.0 М, 15 ммоль). Смесь перемешивали при КТ до полного превращения. Смесь экстрагировали EtOAc и фазы разделяли. Водный слой три раза экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои упаривали досуха при пониженном давлении с получением 434 мг (выход 21%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.77 мин, MC ES+ $m/z=349$ (M+H)⁺.

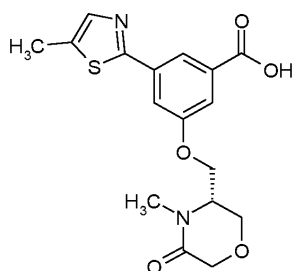
Промежуточное соединение 5DD: 3-{[(2S)-4-метил-5-оксоморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



К раствору промежуточного соединения 4DD (1.57 г, 4.17 ммоль) в MeOH (10 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли водный раствор NaOH (3.1 мл, 2.0 М, 6.3 ммоль). Смесь перемешивали при КТ до полного превращения. Смесь концентрировали при пониженном давлении и три раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои упаривали досуха при пониженном давлении с получением 2.24 г указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.87 мин, MC ES+ $m/z=363$ (M+H)⁺.

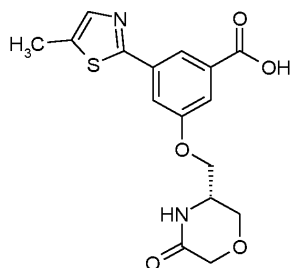
Промежуточное соединение 5DE: 3-{[(3S)-4-метил-5-оксоморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



К смеси промежуточного соединения 4DE в MeOH добавляли водный раствор NaOH (980 мкл, 2.0 М, 2.0 ммоль). Смесь перемешивали при КТ до полного превращения. Значение pH довели до 5, реакционную смесь экстрагировали EtOAc, органические слои сушили с помощью Na₂SO₄ и упаривали досуха при пониженном давлении с получением 315 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.89 мин, MC ES+ $m/z=363$ (M+H)⁺.

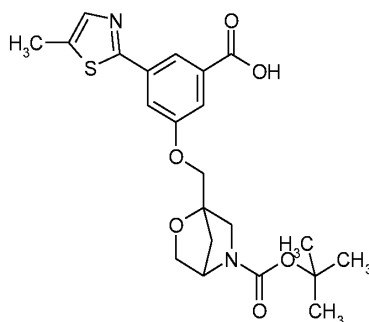
Промежуточное соединение 5DF: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(3S)-5-оксоморфолин-3-ил]метокси} бензойная кислота



К смеси промежуточного соединения 4DF в MeOH добавляли водный раствор NaOH (1.2 мл, 2.0 М, 2.4 ммоль). Смесь перемешивали при КТ до полного превращения. Значение pH довели до 5 и реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении с получением 330 мг (выход 98%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.84 мин, МС ES+ $m/z=349$ (M+H)⁺.

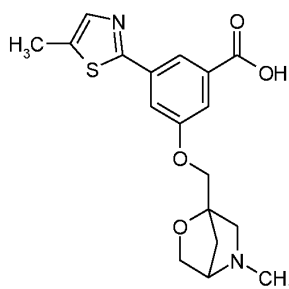
Промежуточное соединение 172: 3-{[5-(трет-бутоксикарбонил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота, в виде смеси двух энантиомеров



Смесь промежуточного соединения 4DG (630 мг, 1.37 ммоль), водного раствора NaOH (3.4 мл, 2.0 М, 6.8 ммоль) и MeOH (20 мл) перемешивали при КТ до полного превращения. MeOH упаривали при пониженном давлении. Добавляли ДХМ и воду и значение pH довели до 7, и фазы разделяли. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ и объединенные органические слои упаривали досуха с получением 600 мг (выход 98%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 1.36-1.49 (m, 9H), 1.82-2.01 (m, 2H), 3.32-3.47 (m, 2H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.81-3.92 (m, 1H), 4.36-4.55 (m, 3H), 7.54 (dd, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.91-8.05 (m, 1H) 12.94-13.73 (m, 1H).

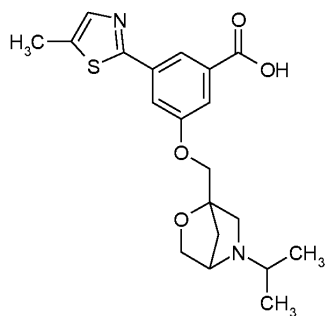
Промежуточное соединение 175: 3-[(5-метил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота, в виде смеси двух энантиомеров



Смесь промежуточного соединения 173 (100 мг, 267 мкмоль) и водного раствора NaOH (670 мкл, 2.0 М, 1.3 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при КТ до полного превращения. Растворитель упаривали при пониженном давлении, добавляли ДХМ и воду и значение pH довели до 7. Водный слой собирали и упаривали досуха с получением 50 мг (выход 52%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.68 мин, МС ES+ $m/z=361$ (M+H)⁺.

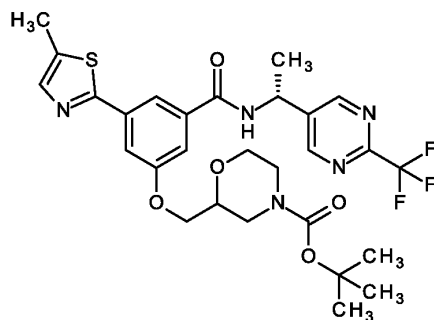
Промежуточное соединение 176: 3-[(5-изопропил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота, в виде смеси двух энантиомеров



Смесь промежуточного соединения 174 (150 мг, 373 мкмоль) и водного раствора NaOH (930 мкл, 2.0 М, 1.9 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при КТ до полного превращения. Растворитель упаривали при пониженном давлении, добавляли ДХМ и воду и значение pH доводили до 7. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои упаривали досуха и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 70.0 мг (выход 48%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.73 мин, МС ES⁺ m/z=389 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 114: трет-бутил 2-([3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)феноксид]метил}морфолин-4-карбоксилат, в виде смеси диастереоизомеров.



К раствору промежуточного соединения 5CF (497 мг, 0.995 ммоль), промежуточного соединения VI (228 мг, 1.19 ммоль), DIPEA (693 мкл, 3.98 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЗР (889 мкл, 1.49 ммоль, 50%-ный раствор в EtOAc) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл). Органику сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 30-80% EtOAc в гептане на 25 г предварительно заправленной колонке P-SiO₂) с получением 520.4 мг (выход 86%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.89 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=2.3, 1.4 Гц, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 5.41-5.32 (m, 1H), 4.18-4.02 (m, 3H), 3.99-3.77 (m, 3H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.13-2.73 (m, 2H), 2.53 (d, J=1.1 Гц, 3H), 1.71 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.48 (s, 9H).

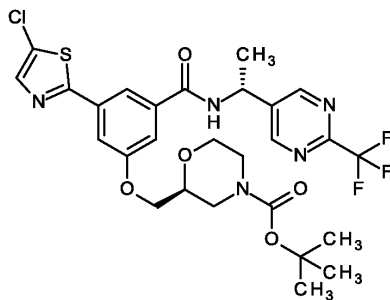
ЖХ-МС (метод А) В.у.=1.32 мин, МС (ESI-положит.): m/z=608 (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для промежуточного соединения 114, следующие промежуточные соединения получали, используя ТЗР и соответствующие исходные вещества - карбоновые кислоты и первичные амины.

Проме- жут. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
115		Трет-бутил 4-{{3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)феноксид}метил}пиперидин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.54 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.38 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 6.67 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 3.90 (d, J = 6.3 Гц, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.82 (d, J = 12.9 Гц, 2H), 1.72 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.36 – 1.23 (m, 2H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.42 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 550 (M-Bu) ⁺ .
117		Трет-бутил (2R)-2-{{3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метил}карбамоил)феноксид}метил}морфолин-4-карбоксилат	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.52 (d, J=1.1, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.73 (d, J=6.0, 2H), 4.10 – 4.04 (m, 2H), 4.01 – 3.76 (m, 4H), 3.64 – 3.54 (m, 1H), 3.06 – 2.95 (m, 1H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.53 (d, J=1.0, 3H), 1.48 (s, 9H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.35 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 594 (M+H) ⁺ .
119		Трет-бутил (2R)-2-{{3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)феноксид}метил}морфолин-4-карбоксилат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): δ [м.д.] 1.30 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.62 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 2.73 – 3.01 (m, 4H), 3.47 (m, 1H), 3.70 – 3.78 (m, 2H), 3.83 – 3.99 (m, 2H), 4.12 – 4.23 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 7.51 – 7.62 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 9.16 (d, J = 7.1 Гц, 1H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.42 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 622 (M+H) ⁺ .
121		Трет-бутил (2S)-2-{{3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)феноксид}метил}морфолин-4-карбоксилат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): δ [м.д.] 1.29 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.61 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 2.69 – 3.04 (m, 4H), 3.42 – 3.50 (m, 1H), 3.68 – 3.77 (m, 2H), 3.83 – 3.97 (m, 2H), 4.11 – 4.22 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.54 – 7.59 (m, 2H), 7.66 – 7.69 (m, 1H), 7.95 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 9.09 – 9.13 (m, 2H), 9.15 (d, J = 7.1 Гц, 1H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.46 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 622 (M+H) ⁺ .
125		Трет-бутил 3-фтор-3-{{3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)феноксид}метил}азетидин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): δ [м.д.] 1.40 (s, 9H), 1.61 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 2.51 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 3.97 – 4.09 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 18.4, 10.3 Гц, 2H), 4.52 (d, J = 22.0 Гц, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.55 – 7.60 (m, 1H), 7.60 – 7.63 (m, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.96 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.17 (d, J = 7.1 Гц, 1H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.35 мин,

			МС (ESI-положит.): $m/z = 596$ (M+H) ⁺ .
119		Трет-бутил (2R)-2-([3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}карбамоил)фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 7.93 – 7.90 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 5.64 – 5.56 (m, 1H), 4.19 – 3.77 (m, 6H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 3.07 – 2.81 (m, 4H), 1.76 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Метод А) В.у. = 1.42 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 622.15$ (M+H) ⁺ .
121		Трет-бутил (2S)-2-([3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}карбамоил)фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 7.92 – 7.90 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.53 (m, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 5.66 – 5.52 (m, 1H), 4.18 – 3.77 (m, 6H), 3.61 (td, J = 11.6, 2.4 Гц, 1H), 3.08 – 2.85 (m, 4H), 1.76 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Метод А) В.у. = 1.4 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 622.25$ (M+H) ⁺ .
179		Трет-бутил (2S)-2-([3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.90 (s, 2H), 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.45 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.34 – 5.26 (m, 1H), 4.10 – 3.69 (m, 6H), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 2.97 – 2.71 (m, 2H), 2.47 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 1.66 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.41 (s, 9H). ЖХМС (Метод А) В.у. = 1.40 мин, МС (ESI-положит.) $m/z = 608$ (M+H) ⁺ .

Промежуточное соединение 123: трет-бутил (2S)-2-[[3-(5-хлортиазол-2-ил)-5-[[1-(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]карбамоил]фенокси]метил]морфолин-4-карбоксилат



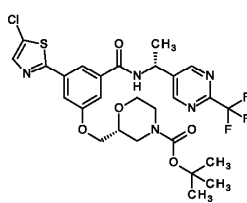
К раствору промежуточного соединения 5CJ (150 мг, 0.31 ммоль) и DIPEA (0.16 мл, 0.94 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли промежуточное соединение VI (86 мг, 0.38 ммоль) с последующим добавлением NATU (121 мг, 0.94 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали водой (5 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 25-100% EtOAc в гептане на 25 г предварительно направленной колонке KP-SiO₂) с получением 115 мг (выход 56%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61-7.49 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.20-4.01 (m, 3H), 4.00-3.83 (m, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.60 (t, J=10.7 Гц, 1H), 3.09-2.91 (m, 1H), 2.95-2.72 (m, 1H), 1.73 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.48 (s, 9H).

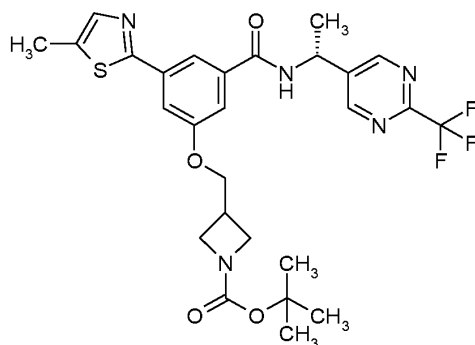
ЖХ-МС (метод А) В.у.=1.47 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=650$ (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для промежуточного соединения 123, следующее промежуточное соединение получали, используя NATU и соответствующие исходные вещества - карбоновую

кислоту и первичный амин.

Проме- жут. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
177		Трет-бутил (2R)-2-[[3-(5-хлортиазол-2-ил)-5-[[[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]карбамоил]фенокси]метил]морфолин-4-карбоксилат	^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.83 (t, $J = 1.4$ Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.20 – 4.01 (m, 3H), 4.00 – 3.85 (m, 2H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.60 (t, $J = 11.2$ Гц, 1H), 3.11 – 2.93 (m, 1H), 2.92 – 2.69 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.48 (s, 9H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.45 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 650$ (M+H) $^+$.

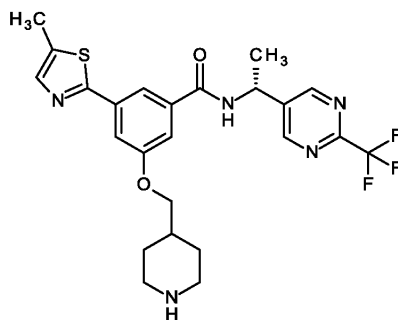
Промежуточное соединение 148: трет-бутил 3-[[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]карбамоил]фенокси]метил]азетидин-1-карбоксилат



Смесь промежуточного соединения 5CV (90.0 мг, 223 мкмоль), промежуточного соединения VI (53.2 мг, 234 мкмоль), НАТУ (118 мг, 312 мкмоль) и DIPEA (150 мкл, 890 мкмоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при КТ до полного превращения. ДМФА упаривали при пониженном давлении, добавляли воду и ДХМ, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенную органику упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЕtОAc) с получением 90 мг (выход 70%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.39 мин, МС ES $^+$ $m/z=578$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 116: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(пиперидин-4-илметокси)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид

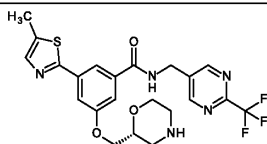
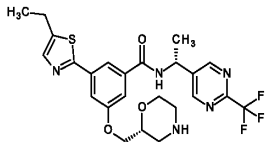
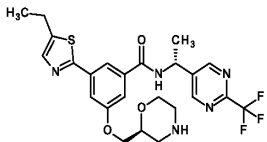
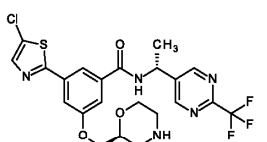
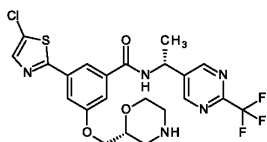


К раствору промежуточного соединения 115 (206 мг, 0.34 ммоль), растворенного в ДХМ (5 мл), добавляли ТФУ (0.26 мл, 3.4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали ДХМ (2×5 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси MeCN/вода с получением 173.6 мг (выход 100%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

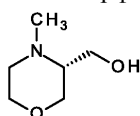
^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.98 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.55-7.44 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 5.47-5.31 (m, 1H), 3.99-3.81 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.56-2.40 (m, 3H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.73 (m, 5H).

ЖХ-МС (метод А) В.у.=0.94 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=506$ (M+H) $^+$.

По аналогии с методикой, описанной для промежуточного соединения 116, следующие промежуточные соединения получали, используя ТФУ и соответствующие N-Вос защищенные исходные вещества.

Проме- жут. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
118		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-морфолин-2-илметокси]-N-{[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метил}бензамид	ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.01 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 494 (M+H) ⁺ .
120		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-морфолин-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 9.14 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 9.12 (s, 2H), 7.97 – 7.91 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 4.06 (d, J = 5.1 Гц, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 2H), 3.47 (td, J = 10.6, 3.7 Гц, 1H), 2.97 – 2.83 (m, 3H), 2.73 –
			2.62 (m, 2H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 1.61 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.29 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.1 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 522 (M+H) ⁺ .
122		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-морфолин-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 1.29 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.61 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 2.52 – 2.58 (m, 1H), 2.61 – 2.73 (m, 2H), 2.85 – 2.95 (m, 3H), 3.43 – 3.53 (m, 1H), 3.68 – 3.79 (m, 2H), 4.06 (d, J = 4.9 Гц, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.53 – 7.56 (m, 2H), 7.64 – 7.69 (m, 1H), 7.93 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 9.08 – 9.18 (m, 3H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.07 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 522 (M+H) ⁺ .
124		3-(5-Хлортиазол-2-ил)-5-[[2(S)-морфолин-2-ил]метокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.95 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 1H), 6.80 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 9.8, 5.6 Гц, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 3H), 3.77 (td, J = 11.5, 3.5 Гц, 1H), 3.11 (d, J = 11.7 Гц, 1H), 3.05 – 2.91 (m, 2H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 1.73 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.07 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 528 (M+H) ⁺ .
178		3-(5-Хлортиазол-2-ил)-5-[[2(R)-морфолин-2-ил]метокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 6.69 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.9, 6.0 Гц, 1H), 4.01 (dd, J = 9.9, 4.2 Гц, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 2H), 3.72 (td, J = 11.3, 2.9 Гц, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 1H), 3.01 – 2.85 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 12.0, 10.4 Гц, 1H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.08 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 528 (M+H) ⁺ .

Промежуточное соединение 126: [(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метанол



К раствору сложного трет-бутилового эфира 3-гидроксиметилморфолин-4-карбоновой кислоты (750 мг, 3.45 ммоль) в безводном ТГФ (16.5 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли раствор LiAlH₄ (2.4 М в ТГФ, 8.6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C, затем нагревали до КТ и перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили путем добавления по кап-

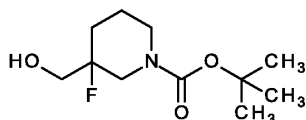
лям воды (1 мл), 15%-ного водного раствора NaOH (1 мл) и воды (3 мл). Неорганические побочные продукты удаляли путем фильтрования через Целит®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 475 мг (выход 71%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 3.87-3.73 (m, 3H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.40 (dd, J=11.5, 1.7 Гц, 1H), 2.71 (dt, J=11.5, 1.9 Гц, 1H), 2.41 (td, J=11.4, 3.4 Гц, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H).

По аналогии с методикой, описанной для промежуточного соединения 126, следующее промежуточное соединение получали, используя LiAlH₄ и соответствующее N-Вос защищенное исходное вещество.

Проме- жут. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
127		[(3S)-4-Метилморфолин-3-ил]метанол	¹ H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 3.80 (ddd, J = 12.1, 8.6, 3.9 Гц, 3H), 3.67 – 3.48 (m, 2H), 3.40 (dd, J = 11.5, 1.7 Гц, 1H), 2.78 – 2.65 (m, 1H), 2.41 (td, J = 11.5, 3.4 Гц, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28 – 2.12 (m, 1H).

Промежуточное соединение 130: трет-бутил-3-фтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат, в виде смеси энантиомеров

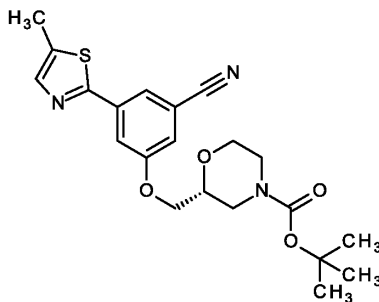


К раствору 1-Вос-3-фторпиперидин-3-карбоновой кислоты (750 мг, 3.03 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (30 мл) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли боран (1 М в ТГФ, 9.1 мл, 9.10 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили путем осторожного добавления метанола и улавливали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Очистка с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями О - 60% EtOAc в гептане на 25 г предварительно заправленной колонке KP-SiO₂) давала 650 мг (выход 95%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого вязкого масла, которое затвердевало при стоянии.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 4.00-2.86 (m, 6H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

Промежуточное соединение 27CQ: трет-бутил (2R)-2-{[3-циано-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 112 (896 мг, 4.12 ммоль) в сухом ДМФА (7.5 мл) добавляли 60% дисперсию NaH в минеральном масле (172 мг, 4.30 ммоль). После перемешивания смеси в течение 15 мин, добавляли промежуточное соединение 26 (750 мг, 3.44 ммоль) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали на солевой раствор и экстрагировали в EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 5-60% EtOAc в гептане на 50 г предварительно заправленной колонке KP-SiO₂) с получением 870.9 мг (выход 59%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

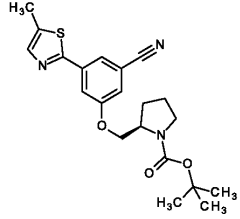
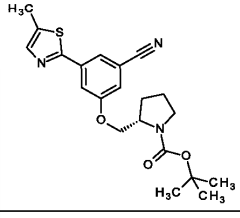
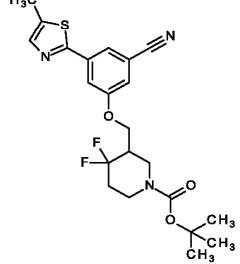
¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.75 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.54 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.19 (dd, J=2.5, 1.3 Гц, 1H), 4.17-3.74 (m, 6H), 3.67-3.54 (m, 1H), 3.10-2.77 (m, 2H), 2.54 (d, J=1.1 Гц, 3H), 1.48 (s, 9H).

ЖХ-МС (метод А) В.у.=1.33 мин, МС (ESI-положит.): m/z=416 (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для промежуточного соединения 27CQ, следующие промежуточные соединения получали, используя NaH и соответствующие фторбензонитрильные и спиртовые

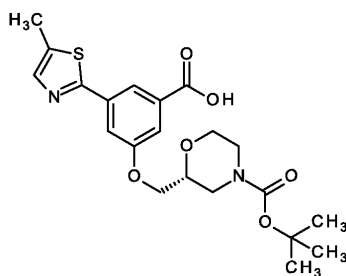
исходные вещества.

Проме- жут. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
27CM		3-{{[(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензонитрил	^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.73 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.16 (dd, J = 2.4, 1.3 Гц, 1H), 4.17 – 4.01 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 11.3, 3.2 Гц, 1H), 3.83 (dt, J = 11.3, 3.1 Гц, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.68 – 2.51 (m, 4H), 2.49 – 2.37 (m, 4H).
27CN		3-{{[(3S)-4-метилморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензонитрил	^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.76 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.56 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.19 (dd, J = 2.4, 1.3 Гц, 1H), 4.20 – 4.04 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 11.3, 3.2 Гц, 1H), 3.86 (dt, J = 11.2, 3.0 Гц, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 11.3, 9.2 Гц, 1H), 2.78 (dt, J = 11.8, 2.7 Гц, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.56 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.52 – 2.40 (m, 4H).
27CO		Трет-бутил 3-{{[3-циано-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]метил}-3-фторазетидин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.77 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.20 (dd, J = 2.4, 1.3 Гц, 1H), 4.32 (d, J = 19.2 Гц, 2H), 4.22 – 4.08 (m, 4H), 2.54 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 1.47 (s, 9H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.34 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 404 (M+H) $^+$.
27CP		Трет-бутил-3-{{[3-циано-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]метил}-3-фторпиперидин-1-карбоксилат, в виде смеси энантиомеров	^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.78 (s, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 1H), 7.57 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.22 (dd, J = 2.3, 1.3 Гц, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.87 – 3.61 (m, 1H), 3.57 – 3.25 (m, 1H), 3.26 – 3.06 (m, 1H), 2.57 (d, J = 0.9 Гц, 3H), 2.12 – 1.79 (m, 3H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.48 (s, 9H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.48 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 432 (M+H) $^+$.
27CR		Трет-бутил (2S)-2-{{[3-циано-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат	^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.75 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.18 (dd, J = 2.4, 1.3 Гц, 1H), 4.20 – 3.75 (m, 6H [+EtOAc]), 3.60 (m, 2H), 3.10 – 2.76 (m, 1H [+ДМФА]), 2.53 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 1.48 (s, 9H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.34 мин, МС (ESI-положит.) m/z = 416 (M+H) $^+$.

27CS		Трет-бутил (2R)-2-{{[3-циано-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокс]метил}пирролидин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.75 – 7.64 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.01 (m, 3H + EtOAc), 3.53 – 3.28 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.03 – 1.81 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).
27CT		Трет-бутил (2S)-2-{{[3-циано-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокс]метил}пирролидин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.31 – 3.82 (m, 3H), 3.56 – 3.26 (m, 2H), 2.53 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.04 – 1.79 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).
27CU		Трет-бутил 3-{{[3-циано-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокс]метил}-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилат, в виде смеси энантиомеров	ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.45 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 450 (M+H) ⁺ .

Промежуточное соединение 5CE также можно синтезировать из промежуточного соединения 27CQ, как проиллюстрировано ниже.

Промежуточное соединение 5CE: 3-{{[(2R)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота

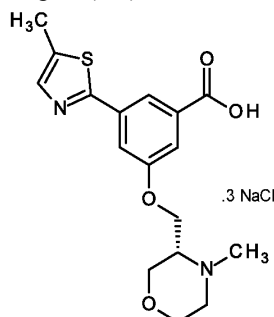


Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 27CQ (0.87 г, 2.01 ммоль), ДМСО (10 мл) и 2 М водного раствора гидроксида натрия (10 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч. После охлаждения до КТ смесь медленно подкисляли до pH ~4, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенную органику промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 672.1 мг (выход 77%) указанного в заголовке соединения в виде пены.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.29 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (dd, J=2.4, 1.3 Гц, 1H), 7.57 (d, J=1.1 Гц, 1H), 4.16 (dd, J=9.9, 5.5 Гц, 1H), 4.10 (dd, J=9.9, 4.5 Гц, 1H), 3.97 (d, J=10.7 Гц, 1H), 3.94-3.80 (m, 2H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.53 (d, J=1.0 Гц, 3H), 1.49 (s, 9H).

ЖХ-МС (метод А) В.у.=1.20 мин, МС (ESI-положит.): m/z=435.55 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28CM: 3-{{[(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота - хлорид натрия (1:3)

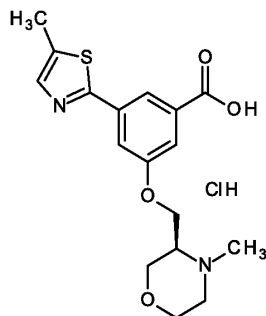


К раствору промежуточного соединения 27CM (304 мг, 0.83 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли 2 М

водный раствор гидроксида натрия (1.24 мл) и полученную в результате смесь нагревали до 120°C с помощью микроволнового облучения в течение 30 мин. Охлажденный раствор разбавляли водой и промывали EtOAc. Водную фазу отделяли, нейтрализовали 1 М раствором HCl (0.88 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток дополнительно сушили в вакуумном сушильном шкафу до постоянной массы с получением 381 мг (выход 88%) указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод А) В.у.=0.80 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=349$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28CN: гидрохлорид 3-{[(3S)-4-метилморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойной кислоты (1:1)

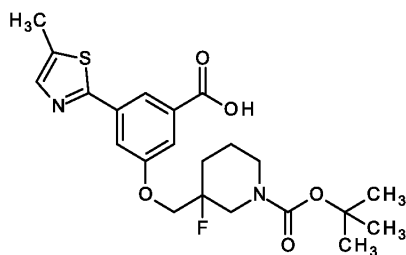


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 27CN (200 мг, 0.53 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (3.5 мл) и полученную в результате смесь нагревали до 110°C в течение 3 ч. После охлаждения до КТ смесь медленно подкисляли до pH ~2 с помощью HCl и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого вещества в ДМСО. Остаток распределяли между водой и смесью хлороформ/изопропанол (1:1). Органический слой отделяли и водный слой дважды экстрагировали смесью хлороформ/изопропанол (1:1). Объединенную органическую фракцию сушили (сульфат магния), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. ЖХ-МС (метод А) указывала на то, что продукт оставался в водной фазе. Органический и водный слои сушили для удаления остаточного ДМСО, обеспечивая 75 мг (выход 36%) и 100 мг (выход 49%, без поправки на содержание хлорида натрия) продукта. Объединенные фракции использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] 10.76 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72-7.57 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 4.52 (dd, J=11.1, 2.9 Гц, 1H), 4.44 (dd, J=11.3, 2.8 Гц, 1H), 4.15 (d, J=10.2 Гц, 1H), 4.02 (d, J=12.3 Гц, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.29 (d, J=11.6 Гц, 1H), 2.92 (d, J=3.1 Гц, 3H), 2.53 (s, 3H).

ЖХ-МС (метод А) В.у.=0.94 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=349$ (M+H)⁺.

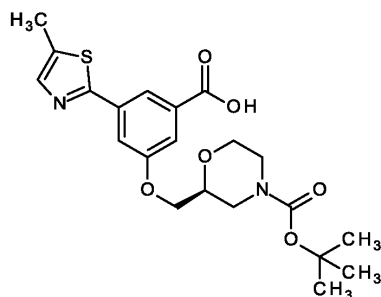
Промежуточное соединение 28CF: 3-{[1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фторпиперидин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота, в виде смеси энантиомеров



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 27CF (400 мг, 0.83 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли 2 М раствор гидроксида натрия (1.25 мл, 2.50 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч в запаянной трубке. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и водный остаток промывали этилацетатом. Водный слой подкисляли до pH 4 с помощью 2 М раствора HCl, что приводило к выпадению белого твердого вещества, которое собирали с помощью фильтрования и сушили с получением 310 мг (выход 80%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод А) В.у.=1.26 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=451.6$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28CR: 3-{[(2S)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота

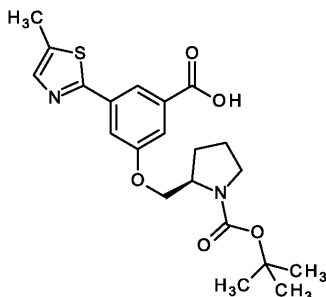


Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 27CR (510 мг, 1.191 ммоль) в EtOH (5 мл) и 2 М растворе NaOH (1.79 мл) нагревали до 130°C в течение 3 ч при микроволновом облучении. Реакционную смесь гасили путем добавления HCl (2 М, 1.79 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Белый остаток взвешивали в хлороформе и неорганическое вещество удаляли путем фильтрования. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением 571 мг (выход 79%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.29-8.25 (m, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.56 (d, 1H), 4.17-4.08 (m, 3H), 3.96 (d, $J=11.1$ Гц, 1H), 3.84 (br.s, 2H), 3.73 (q, $J=7.0$ Гц, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

ЖХ-МС (метод А) В.у.=1.22 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=434.95$ ($M+H$) $^+$.

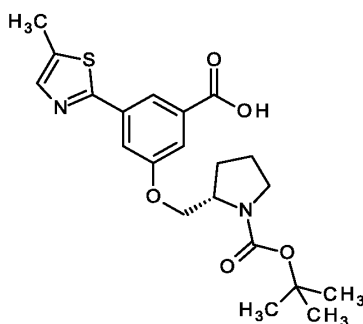
Промежуточное соединение 28CS: 3-{[(2R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 27CS (0.348 г, 0.76 ммоль) в этаноле (2 мл) и 2 М водном NaOH (1.0 мл, 2 ммоль) нагревали до 80°C в запаянной трубке в течение 3 ч. Добавляли дополнительную порцию 2 М водного раствора NaOH (1.0 мл, 2 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в запаянной трубке в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток вносили в воду и подкисляли с образованием белого осадка, который собирали с помощью фильтрования с получением 0.31 г (выход 81%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод А) В.у.=1.34 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=419$ ($M+H$) $^+$.

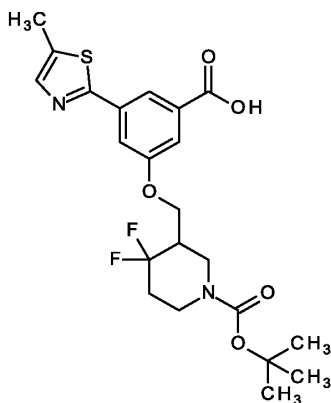
Промежуточное соединение 28CT: 3-{[(2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 27CT (0.318 г, 0.69 ммоль) в этаноле (2 мл) и 2 М водном растворе NaOH (1.0 мл, 2 ммоль) нагревали до 80°C в запаянной трубке в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток вносили в воду и подкисляли с образованием белого осадка, который собирали с помощью фильтрования с получением 0.11 г (выход 35%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод А) В.у.=1.33 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=419$ ($M+H$) $^+$.

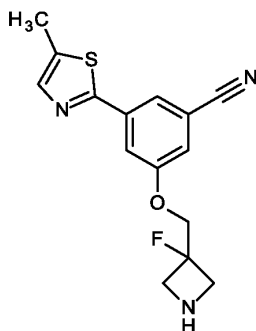
Промежуточное соединение 28CU: 3-{[1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота, в виде смеси энантиомеров



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 27CU (340 мг, 0.68 ммоль) в этаноле (1 мл) и 2 М водном растворе гидроксида натрия (1 мл, 2 ммоль) нагревали с помощью микроволнового облучения до 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли конц. HCl с получением белого осадка, который экстрагировали в этилацетат. Органическую фазу отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 199 мг (выход 62%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод А) В.у.=1.31, МС (ESI-положит.): m/z=469 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 128: 3-[(3-Фторазетидин-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензонитрил

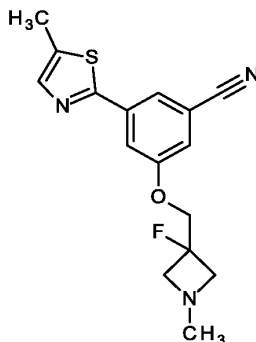


К раствору промежуточного соединения 27CO (330 мг, 0.8 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (4 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при КТ и затем нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали смесью 1:1 IPA/CHCl₃ (2×20 мл). Объединенную органику сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 243.7 мг (выход 95%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

¹H ЯМР (250 МГц, Метанол-d₆): δ [м.д.] 7.85 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.46 (dd, J=2.5, 1.3 Гц, 1H), 4.46 (d, J=19.2 Гц, 2H), 4.16-3.94 (m, 4H), 2.55 (d, J=1.1 Гц, 3H).

ЖХ-МС (метод А) В.у.=0.90 мин, МС (ESI-положит.): m/z=304 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 129: 3-[(3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензонитрил



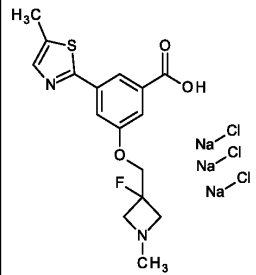
Промежуточное соединение 128 (246 мг, 0.77 ммоль), 37%-ный раствор формальдегида в воде (289 мкл, 3.86 ммоль) и уксусную кислоту (5 мкл) объединяли в метаноле (10 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (491 мг, 2.82 ммоль). Полученный раствор, перед тем, как упаривали при пониженном давлении, перемешивали при КТ в течение 2 ч. Остаток вносили в насыщенный раствор NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенную органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и кон-

центрировали при пониженном давлении с получением 222.6 мг (выход 83%) указанного в заголовке соединения в виде коричневой смолы.

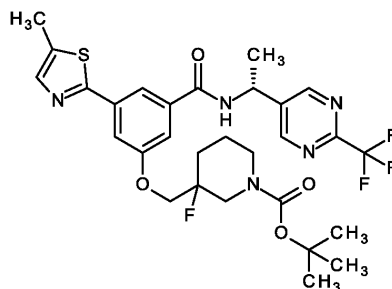
^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 7.76 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.73 (dd, $J=2.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.21 (dd, $J=2.5, 1.3$ Гц, 1H), 4.37 (d, $J=23.0$ Гц, 2H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.23 (dd, $J=21.6, 9.5$ Гц, 2H), 2.54 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.45 (s, 3H).

ЖХ-МС (метод А) В.у.=0.86 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=318$ ($M+H$) $^+$.

По аналогии с методикой, описанной для промежуточного соединения 28СМ, следующее промежуточное соединение получали, используя NaOH и соответствующее бензонитрильное исходное вещество.

Проме- жут. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
28CO		3-[(3-Фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота - хлорид натрия (1:3)	^1H ЯМР (250 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ [м.д.] 8.02 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 1.3$ Гц, 2H), 7.56 (s, 1H), 4.46 (d, $J = 24.0$ Гц, 2H), 3.66 (dd, $J = 13.4, 9.8$ Гц, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 2H), 2.40 (s, 3H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 0.84 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 337$ ($M+H$) $^+$.

Промежуточное соединение 131: трет-бутил-3-фтор-3-[[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]метил}пиперидин-1-карбоксилат, в виде смеси диастереоизомеров



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 28CF (150 мг, 0.33 ммоль), промежуточного соединения VI (91 мг, 0.40 ммоль) и DIPEA (0.17 мл, 0.99 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли NATU (189 мг, 0.50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь промывали водой (5 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (элюирование смесями 25-90% EtOAc в гептане на 25 г предварительно заправленной колонке KP-SiO₂) давала 162 мг (выход 74%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

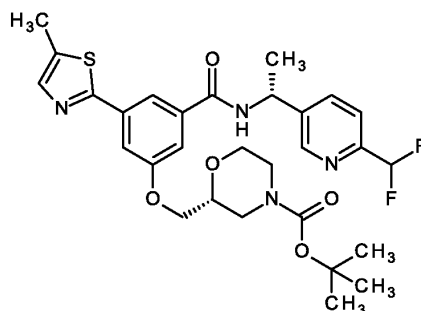
^1H ЯМР (250 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ [м.д.] 9.09 (s, 2H), 8.94 (d, $J=7.1$ Гц, 1H), 8.01-7.84 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.35-4.16 (m, 2H), 4.12-3.95 (m, 1H), 3.85-3.64 (m, 1H), 3.46-3.16 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.81-1.49 (m, 6H), 1.40 (s, 9H).

ЖХ-МС (метод А) В.у.=1.44 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=624$ ($M+H$) $^+$.

По аналогии с методикой, описанной для промежуточного соединения 131, следующие промежуточные соединения получали, используя NATU и соответствующие исходные вещества - карбоновые кислоты и первичные амины.

Проме- жут. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
137		<i>Трет</i> -бутил-(2 <i>R</i>)-2- {[3-(5-метил-1,3- тиазол-2-ил)-5- ({(1 <i>R</i>)-1-[6- (трифторметил)пири- дин-3- ил]этил}карбамоил)ф- енокси]метил}морфо- лин-4-карбоксилат	¹ H ЯМР (250 МГц, хлороформ- <i>d</i>): δ [м.д.] 8.80 (d, <i>J</i> = 1.6 Гц, 1H), 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 1.0 Гц, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.1 Гц, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.30 – 3.76 (m, 6H), 3.75 – 3.39 (m, 1H), 3.12 – 2.86 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.69 (d, <i>J</i> = 7.1 Гц, 3H), 1.50 (s, 9H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.40 мин, МС (ESI-положит.): <i>m/z</i> = 607 (M+H) ⁺ .
141		<i>Трет</i> -бутил-(2 <i>S</i>)-2- {[3-(5-метил-1,3- тиазол-2-ил)-5- ({(1 <i>R</i>)-1-[6- (трифторметил)пири- дин-3- ил]этил}карбамоил)ф- енокси]метил}морфо- лин-4-карбоксилат	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>): δ [м.д.] 8.80 (d, <i>J</i> = 1.3 Гц, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.24 – 4.05 (m, 3H), 4.03 – 3.85 (m, 2H), 3.82 (ddd, <i>J</i> = 10.2, 7.6, 4.9 Гц, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.12 – 2.95 (m, 1H), 2.94 – 2.67 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.69 (d, <i>J</i> = 7.1 Гц, 3H), 1.50 (s, 9H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.38 мин, МС (ESI-положит.): <i>m/z</i> = 607 (M+H) ⁺ .
145		<i>Трет</i> -бутил (2 <i>S</i>)-2- {[3-(5-метил-1,3- тиазол-2-ил)-5- ({(1 <i>R</i>)-1-[2- (трифторметил)пири- мидин-5- ил]этил}карбамоил)ф- енокси]метил}пирро- лидин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (250 МГц, хлороформ- <i>d</i>): δ [м.д.] 8.97 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 5.53 – 5.40 (m, 1H), 4.36 – 4.03 (m, 2H), 3.98 – 3.79 (m, 1H), 3.54 – 3.17 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.07 – 1.87 (m, 4H), 1.71 (d, <i>J</i> = 7.1 Гц, 3H), 1.40 (s, 9H).
143		<i>Трет</i> -бутил (2 <i>R</i>)-2- {[3-(5-метил-1,3- тиазол-2-ил)-5- ({(1 <i>R</i>)-1-[2- (трифторметил)пири- мидин-5- ил]этил}карбамоил)ф- енокси]метил}пирро- лидин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (250 МГц, хлороформ- <i>d</i>): δ [м.д.] 8.95 (s, 2H), 8.04 – 7.96 (m, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 1H), 5.60 – 5.39 (m, 1H), 4.42 – 4.27 (m, 1H), 4.26 – 4.12 (m, 1H), 3.95 – 3.82 (m, 1H), 3.50 – 3.36 (m, 1H), 3.35 – 3.19 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.07 – 1.87 (m, 4H), 1.76 (d, <i>J</i> = 7.0 Гц, 3H), 1.42 (s, 9H).

Промежуточное соединение 139: трет-бутил (2*R*)-2-([3-((1*R*)-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]этил}карбамоил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат



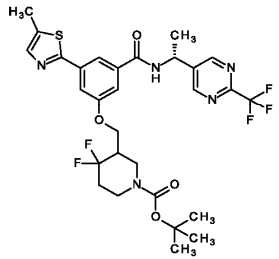
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 5СЕ (80 мг, 0.18 ммоль), промежуточного соединения LIV (46 мг, 0.17 ммоль) и DIPEA (0.15 мл, 0.88 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТЗР (50%-ный раствор в EtOAc, 0.21 мл, 0.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (3 мл). Водную фазу повторно экстрагировали ДХМ (3 мл) и объединенную органику пропускали через фазоразделитель и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 0-2% MeOH в ДХМ на 25 г предварительно заправленной колонке KP-SiO₂) с получением 58 мг (выход 53%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*): δ [м.д.] 8.71 (d, *J*=1.7 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.1, 2.2 Гц, 1H), 7.63 (d, *J*=8.1 Гц, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.81-6.46 (m, 2H), 5.46-5.32 (m, 1H), 4.22-3.75 (m, 6H), 3.69-3.51 (m, 1H), 3.07-2.78 (m, 2H), 2.53 (d, *J*=1.0 Гц, 3H), 1.66 (d, *J*=7.1 Гц,

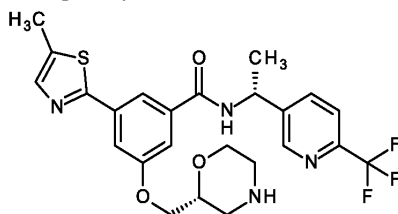
3H), 1.48 (s, 9H).

ЖХ-МС (метод А) В.у.=1.32 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=589$ (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для промежуточного соединения 139, следующее промежуточное соединение получали, используя ТЗР и соответствующие исходные вещества - карбоновую кислоту и первичный амин.

Проме- жут. соед.	Структура	Название	Аналитические данные
146		Трет-бутил-4,4-дифтор-3-{{3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси}метил}пиперидин-1-карбоксилат, в виде смеси диастереоизомеров	¹ H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.95 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.36 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.43 – 3.81 (m, 4H), 3.41 – 2.88 (m, 2H), 2.53 (d, J = 0.9 Гц, 3H), 2.50 – 2.31 (m, 1H), 2.13 – 1.80 (m, 2H), 1.73 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.43 (s, 9H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 1.43 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 642$ (M+H) ⁺ .

Промежуточное соединение 138: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-морфолин-2-илметокси]-N-{{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид

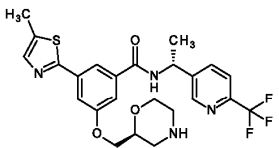
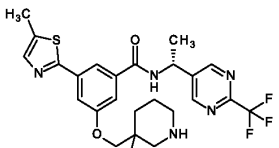
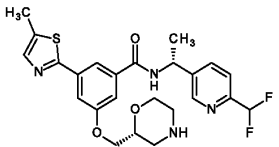
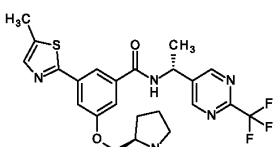


К раствору промежуточного соединения 137 (126 мг, 0.18 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.28 мл, 3.66 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь пропускали через SCX картридж (промывая метанолом и элюируя 7н. аммиаком в метаноле) с получением 85 мг (выход 92%) указанного в заголовке соединения в виде стеклоподобного твердого вещества.

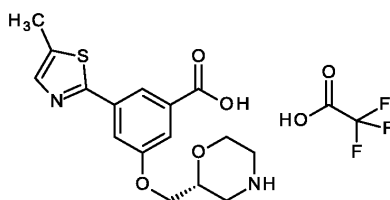
¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.80 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.97-7.82 (m, 2H), 7.68 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.49-7.36 (m, 1H), 6.68 (d, J=6.9 Гц, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.21-3.82 (m, 4H), 3.73 (td, J=11.0, 3.5 Гц, 1H), 3.15-2.64 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.69 (d, J=7.1 Гц, 3H).

ЖХ-МС (метод А) В.у.=0.96 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=507$ (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для промежуточного соединения 138, следующие промежуточные соединения получали, используя ТФУ и соответствующие N-Вос защищенные исходные вещества.

Проме- жут. соедин.	Структура	Название	Аналитические данные
142		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-морфолин-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.81 (s, 1H), 7.95 – 7.80 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.69 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 9.9, 5.9 Гц, 1H), 4.05 (dd, J = 9.9, 4.2 Гц, 1H), 4.01 – 3.87 (m, 2H), 3.74 (td, J = 11.3, 2.7 Гц, 1H), 3.07 (d, J = 11.7 Гц, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 2H), 2.86 – 2.74 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 0.99 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 507 (M+H) ⁺ .
132		3-(Фторпиперидин-3-ил)метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(Трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси 2-х диастереоизомеров	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.95 (d, J = 1.1 Гц, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, J = 5.3 Гц, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.19 – 3.94 (m, 2H), 3.33 – 3.17 (m, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.68 (t, J = 10.9 Гц, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.71 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.65 – 1.52 (m, 1H). ЖХ-МС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.17 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 524 (M+H) ⁺ .
140		N-{(1R)-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]этил}-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-морфолин-2-илметокси]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.75 – 8.67 (m, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 6.77 – 6.49 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 4.16 – 3.90 (m, 4H), 3.74 (td, J = 11.2, 3.2 Гц, 1H), 3.08 (d, J = 12.1 Гц, 1H), 3.03 – 2.68 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.66 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 0.96 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 489 (M+H) ⁺ .
144		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-пирролидин-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	ЖХ-МС (Метод А) В.у. = 0.94 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 492 (M+H) ⁺ .

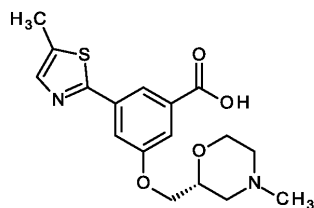
Промежуточное соединение 133: трифторацетат 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-морфолин-2-илметокси]бензойной кислоты (1:1)



К раствору промежуточного соединения 5CE (120 мг, 0.276 ммоль) в ДХМ добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл, 25.96 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакцию останавливали и смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 200 мг (количественный выход; присутствовала остаточная ТФУ) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла.

ЖХ-МС (метод А) В.у.=0.85 мин, МС (ESI-положит.): M/Z=335 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 134: 3-[[2-(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойная кислота

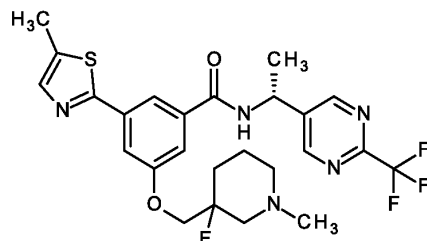


К раствору промежуточного соединения 133 (200 мг, 0.45 ммоль), формальдегида (37%-ный в воде, 167.1 мкл, 2.23 ммоль) и уксусной кислоты (38.3 мкл, 1.05 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли STAB (283.6 мг, 1.34 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Растворитель упаривали и полученный остаток подщелачивали до pH 8-9, используя насыщенный раствор NaHCO₃, и экстрагировали в ДХМ (3×5 мл). Водный слой нейтрализовали до pH 7 кислотой и концентрировали при пониженном давлении с получением 859 мг указанного в заголовке соединения (количественный выход; присутствуют неорганические соли).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 7.92-7.91 (m, 1H), 7.57 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.83-3.77 (m, 3H), 3.55 (td, J=11.2, 8.8 Гц, 3H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.00 (td, 1H), 1.90 (t, J=10.7 Гц, 1H).

ЖХ-МС (метод А) В.у.=0.93 мин, МС (ESI-положит.): m/z=349 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 147: 3-{[3-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси 2-х диастереоизомеров

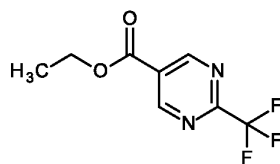


К раствору промежуточного соединения 132 (55 мг, 0.1 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли формальдегид (37%-ный в воде, 16 мкл, 0.21 ммоль) и уксусную кислоту (6 мкл, 0.1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при КТ. Добавляли STAB (33 мг, 0.16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ. Реакционную смесь пропускали через SCX картридж (промывая метанолом, элюируя 7н. аммиаком в метаноле) и концентрировали при пониженном давлении с получением 52 мг (выход 91%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого стеклоподобного вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 9.17 (d, J=7.0 Гц, 1H), 9.12 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.27 (d, J=22.1 Гц, 2H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.61 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.58-1.48 (m, 1H).

ЖХ-МС (аналитический метод F) В.у.=2.19 мин, МС (ESI-положит.): m/z=538 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение I: этил 2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксилат



Примечание: реакционную смесь разделяли на две 37.5 г партии, и выделенный продукт объединяли в одну партию.

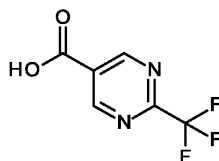
К раствору этил 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксилата (37.5 г, 142.9 ммоль) в этаноле (750 мл) добавляли DIPEA (68 мл, 392.3 ммоль), 10% Pd/C (50 мас.%, 3 г) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через стекловолоконную фильтровальную бумагу и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество вносили в EtOAc (500 мл), промывали водой (500 мл), 1 М водн. раствором HCl (500 мл), насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (500 мл), сушили (над MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Бледно-желтое твердое вещество растирали с гептаном и твердое вещество собирали с помощью фильтрования. Фильтрат концентрировали и повторяли растирание с гептаном. Маточные жидкости из обеих партий объединяли и очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 1-30% EtOAc в гептане на 100 г колонке KP-SiO₂). Содержащие продукт фракции концентрировали и остаток растирали с гептаном. Все твердые вещества объединяли с получением 56.8 г (выход 90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого

го вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 9.43 (s, 2H), 4.50 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 1.45 (t, $J=7.1$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.24 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=220.9$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение II: 2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоновая кислота

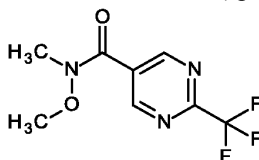


К раствору этил 2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксилата (56.8 г, 252.8 ммоль), растворенного в ТГФ (500 мл), добавляли 1 М водн. раствор LiOH (380 мл, 379.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, концентрировали в вакууме для удаления органического растворителя и оставшийся водный раствор подкисляли до pH 1 с помощью конц. HCl. Полученный в результате осадок собирали с помощью вакуум-фильтрования с получением 44.4 г (выход 91%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ [м.д.] 9.44 (s, 2H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.81 мин, МС (ESI-отрицат.): $m/z=190.9$ (M) $^-$.

Промежуточное соединение III: N-метокси-N-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамид

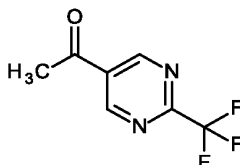


2-(Трифторметил)пиримидин-5-карбоновую кислоту (44.39 г, 231.1 ммоль), гидрохлорид метоксиметанина (33.8 г, 346.6 ммоль) и DIPEA (119.5 мл, 924.3 ммоль) объединяли в ДХМ (750 мл), затем добавляли НАТУ (105.4 г, 277.3 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали водой (3×300 мл), органическую фазу собирали, сушили (над MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением вязкого желтого масла. Сырое вещество очищали с помощью сухой флэш-хроматографии (элюирование смесями 0-40% EtOAc в гептане) с получением 54.2 г (выход 95%) указанного в заголовке соединения в виде высокотекучего бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 9.22 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.43 (s, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.03 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=235.9$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение IV: 1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этанон

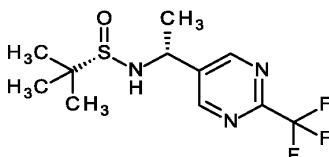


N-Метокси-N-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамид (54.9 г, 218.9 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (550 мл) и охлаждали до 0°C в ледяной бане. По каплям добавляли бромид метилмагния (1.4М в смеси толуол/ТГФ, 188 мл, 262.7 ммоль) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 10 мин при 0°C, медленно гасили 1 М раствором HCl (260 мл) и перемешивали в течение еще 30 мин перед тем, как экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органическую фазу отделяли, сушили (над MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества. ЖХМС и ^1H ЯМР показывали присутствие ~20 мол.% негидролизованного промежуточного соединения, поэтому твердое вещество перемешивали в смеси 2 М раствора HCl (200 мл) и ДХМ (200 мл) в течение 20 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дополнительным ДХМ (2×100 мл). Объединенную органику сушили (над MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 33.57 г (выход 80%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 9.36 (s, 2H), 2.72 (s, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.99 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=191.0$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение V: (S)-2-метил-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}пропан-2-сульфинамид



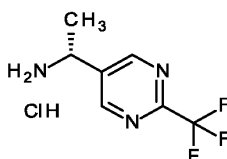
К перемешиваемому раствору 1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этанона (20.65 г, 107.5 ммоль) и

этилата титана(IV) (69.4 мл, 215.1 ммоль) в Et₂O (1 л) добавляли (S)-2-трет-бутилсульфинамид (14.3 г, 118.3 ммоль) и полученный раствор перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли L-селектрид (118.3 мл, 1 М р-р в ТГФ), поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение еще 2 ч, после чего ЖХМС (аналитический метод А) показывала остаточное иминное промежуточное соединение. Реакционную смесь повторно обрабатывали L-селектридом (12 мл, 1 М р-р в ТГФ) и перемешивали в течение 1 ч. ЖХМС показывала полное превращение имина. Реакционную смесь гасили путем добавления солевого раствора (500 мл) и нагревали до КТ. Суспензию фильтровали через набивку Целита®, промывая EtOAc. Фильтрат промывали солевым раствором (500 мл), и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2×300 мл). Объединенную органику сушили (над MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O и полученный осадок собирали вакуум-фильтрованием с получением 18.12 г (выход 57%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.88 (s, 2H), 4.75 (qd, J=6.8, 3.1 Гц, 1H), 3.43 (d, J=2.5 Гц, 1H), 1.64 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.24 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.14 мин, МС (ESI-положит.): m/z=296.0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение VI: гидрохлорид (1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этан-1-амина (1:1)

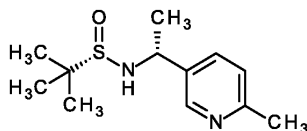


К раствору (S)-2-метил-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]пропан-2-сульфинамида (14.37 г, 48.66 ммоль), растворенного в метаноле (140 мл), добавляли 4М раствор HCl в диоксане (120 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и добавляли диэтиловый эфир с осаждением указанного в заголовке соединения массой 10.06 г (выход 91%) в виде не совсем белого твердого вещества, которое собирали путем вакуум-фильтрования.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 9.28 (s, 2H), 8.96 (s, 2H), 4.67 (q, J=6.9 Гц, 1H), 1.64 (d, J=6.9 Гц, 3H).

Аналитическая ВЭЖХ: колонка: Chiralpak AD-H 25 см; подвижная фаза: 90:10 Гептан:Этанол; скорость потока: 0.3 мл/мин; детектирование: УФ 254 нм; время выполнения: 70 мин; В.у.=49.44 мин; 100% ее.

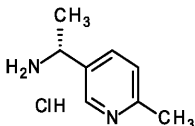
Промежуточное соединение VII: (S)-2-метил-N-[(1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]пропан-2-сульфинамид



1-(6-Метилпиридин-3-ил)этан-1-он (1.6 г, 11.8 ммоль) и (S)-трет-бутилсульфинамид (1.4 г, 11.8 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл). Добавляли этилат титана(IV) (содержащий 33% TiO₂) (6.1 г, 17.8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли L-селектрид (1 М р-р в ТГФ, 11.8 мл, 11.8 ммоль) в течение 30 мин, поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже -70°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и затем гасили MeOH (2 мл). Раствору давали нагреться до КТ и разбавляли водой (50 мл). Полученное твердое вещество удаляли с помощью вакуум-фильтрования, фильтрат собирали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток вносили в солевой раствор (40 мл) и экстрагировали ТВМЕ (2×60 мл). Объединенную органику сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 0-20% MeOH в ДХМ) с получением 1.25 г (выход 34%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.46 (d, J=2.2, 1H), 7.53 (dd, J=8.0, 2.3, 1H), 7.13 (d, J=8.0, 1H), 4.57 (qd, J=6.7, 6.7, 6.7, 3.4, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.54 (d, J=6.7, 3H), 1.18 (s, 9H).

Промежуточное соединение VIII: гидрохлорид (1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этанамина

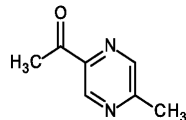


К раствору (S)-2-метил-N-[(1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]пропан-2-сульфинамида (1.25 г, 4.1

ммоль) в 2-пропанол (5 мл), охлажденному до 0°C в ледяной бане, добавляли 5 М раствор HCl в 2-пропанол (4 мл, 20 ммоль). Смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Наблюдали образование белого осадка. Осадок собирали с помощью фильтрования и промывали ТВМЕ с получением 616 мг (выход 78%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 8.98 (s, 3H), 8.85 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.47 (dd, J=8.3, 2.0 Гц, 1H), 7.77 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.53-7.24 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.9 Гц, 3H).

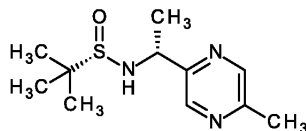
Промежуточное соединение IX: 1-(5-метилпиразин-2-ил)этанон:



5-Метилпиразин-2-карбонитрил (25.0 г, 210 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (500 мл) и охлаждали до -15°C. К раствору по каплям добавляли йодид метилмагния (3 М в ТГФ, 84 мл, 241 ммоль) в течение 1 ч и внутреннюю температуру поддерживали ниже -10°C. Во время добавления реагента образовывался белесовато-оранжевый осадок. Реакционную смесь гасили, медленно выливая смесь в 1 М водн. раствор HCl (250 мл) и измельченный лед. Смесь нагревали до КТ и подщелачивали насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Добавляли ТВМЕ (300 мл) и органический слой собирали. Водный слой экстрагировали ТВМЕ (2×300 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 18.4 г (выход 61%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 8.97 (d, J=1.2 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

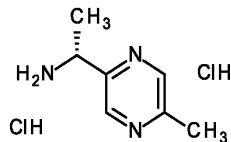
Промежуточное соединение X: (S)-2-метил-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]пропан-2-сульфинамид



1-(5-Метилпиразин-2-ил)этанон (27.2 г, 200 ммоль), (S)-трет-бутилсульфинамид (24.24 г, 200 ммоль) и этилат титана(IV) (102 г, 300 ммоль; содержащий 33% TiO₂) нагревали в ТГФ (1000 мл) при 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до КТ. ТСХ (EtOAc/ацетон 1:1) показывала израсходование промежуточного соединения IX. Смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли L-селектрид (1 М в ТГФ, 200 мл, 200 ммоль) в течение 60 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем гасили с помощью добавления по каплям MeOH (50 мл) и нагревали до КТ. При добавлении воды (100 мл) образовывался белый осадок, который собирали с помощью фильтрования и промывали ТВМЕ (2 л). Водный слой фильтрата отделяли и промывали ТВМЕ (2×200 мл). Объединенную органику промывали солевым раствором (100 мл), сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью сухой флэш-хроматография (силикагель, элюирование смесями 0-60% ацетона в EtOAc) с получением 35.8 г (выход 49%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 8.57 (d, J=1.1 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 5.56 (d, J=6.4 Гц, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.9 Гц, 3H), 1.11 (s, 9H), 1.08 (s, 5H).

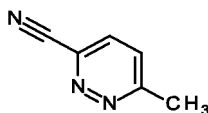
Промежуточное соединение XI: Дигидрохлорид (1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этанамин



К раствору (S)-2-метил-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]пропан-2-сульфинамида (35 г, 63.7 ммоль) в 2-пропанол (200 мл) добавляли 5М раствор HCl в 2-пропанол (65 мл, 325 ммоль) при 0°C. Смесь нагревали до КТ, что приводило к образованию осадка. После перемешивания в течение 1 ч осадок собирали с помощью фильтрования. Перекристаллизация из горячего ТВМЕ (200 мл) давала 19.8 г (выход 78%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.]: 8.70 (s, 4H), 8.59 (s, 1H), 4.57 (dq, J=12.2, 6.1 Гц, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.53 (d, J=6.8 Гц, 3H).

Промежуточное соединение XII: 6-метилпиридазин-3-карбонитрил

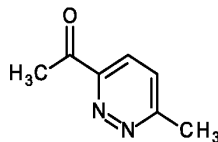


Раствор 3-хлор-6-метилпиридазина (50 г, 389 ммоль) в DMA (1250 мл) дегазировали в атмосфере

азота в течение 10 мин, затем добавляли цианид цинка (II) (27.4 г, 233 ммоль), цинковую пыль (1017 мг, 15.6 ммоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-AXM}$ (12.7 г, 15.6 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли ДХМ (1 л) и фильтровали через Целит®, промывая дополнительным ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью сухой флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование ТВМЕ) с получением 34.9 г (выход 75%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.72 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.48 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 2.85 (s, 3H).

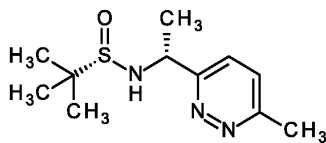
Промежуточное соединение XIII: 1-(6-метилпиридазин-3-ил)этан-1-он



Раствор 6-метилпиридазин-3-карбонитрила (23.8 г, 200 ммоль) в ТВМЕ (1.2 л) перемешивали в атмосфере азота и охлаждали до -15°C. Добавляли йодид метилмагния (3М в Et_2O , 80 мл, 240 ммоль) в течение ~20 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже -15°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч, затем гасили путем добавления 2 М раствора HCl (120 мл). Смесь нагревали до КТ, органический слой собирали, сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Водный слой подщелачивали до pH 8-9 с помощью NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ (4×200 мл) и объединенную органику сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Две партии объединяли с получением 26.2 г (выход 67%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.02 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.81 (s, 3H).

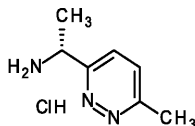
Промежуточное соединение XIV: (S)-2-метил-N-[(1R)-1-[6-метилпиридазин-3-ил]этил] пропан-2-сульфинамид



К перемешиваемому раствору 1-(6-метилпиридазин-3-ил)этан-1-она (26.2 г, сырой, скорректированная на чистоту масса 19.90 г, 146.2 ммоль) и этилата титана(IV) (61.3 мл, 292.3 ммоль) в сухом ТГФ (600 мл) добавляли (S)-2-трет-бутилсульфинамид (17.71 г, 146.2 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 60 мин. Раствор охлаждали до -70°C и по каплям добавляли L-селектрид (1 М в ТГФ, 146.2 мл, 142 ммоль), поддерживая при этом внутреннюю температуру ниже -72°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, гасили путем медленного добавления метанола (30 мл) и давали нагреться до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (800 мл) и воду (800 мл), что приводило к выпадению осадка. Твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали этилацетатом (3×400 мл). Каждый из 3-х - 400 мл EtOAc фильтратов использовали для обратного экстрагирования водного слоя. Объединенную органику сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество частично очищали с помощью сухой флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование EtOAc с последующим элюированием ацетоном). Повторная очистка с помощью сухой флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование 50% ацетоном в EtOAc) давала 21.4 г (выход 44%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого вязкого масла.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ 7.40 [м.д.] (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.30 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 4.84 (p, $J=6.7$ Гц, 1H), 3.97 (d, $J=6.1$ Гц, 1H), 3.71 (s, 1.3H), 2.70 (s, 3H), 1.68 (d, $J=6.8$ Гц, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.20 (s, 9H).

Промежуточное соединение XV: гидрохлорид (1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этан-1-амин



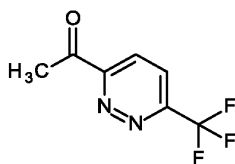
(S)-2-метил-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]пропан-2-сульфинамид (21.3 г, 88.3 ммоль) растворяли в метаноле (400 мл) и охлаждали до 0°C перед тем, как медленно добавляли 12 М раствор HCl в воде (73.6 мл, 883 ммоль). Реакционную смесь, перед тем, как упаривали под вакуумом, перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Остаток дважды подвергали азеотропной перегонке с изопропанолом (100 мл) и растирали с горячим изопропанолом (100 мл). После охлаждения до КТ, осадок собирали с помощью фильтрования и сушили под вакуумом с получением 11.8 г (выход 55%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] 8.90 (s, 3H), 8.02 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.58-

7.14 (m, 2H), 4.71 (dt, $J=12$ А, 6.1 Гц, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.58 (d, $J=6.9$ Гц, 3H).

Аналитическая ВЭЖХ: колонка: Chiralpak AD-H 25 см; подвижная фаза: 90:10 Гептан:Этанол + 1% DEA; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: УФ 254 нм; время выполнения: 60 мин; В.у.=28.64 мин; 100% ее.

Промежуточное соединение XVI: 1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этанон

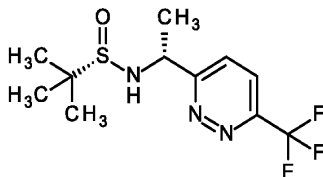


К дегазированному раствору 3-хлор-6-(трифторметил)пиридазина (17.26 г, 94.6 ммоль) и трибутил(1-этоксигетил)олова (38.3 мл, 113.5 ммоль) в ДМФА (400 мл) под N_2 добавляли $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.66 г, 0.95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (800 мл) и обрабатывали водным раствором KF (27 г KF в 800 мл воды). Реакционную смесь, перед тем, как фильтровали через Целит®, энергично перемешивали в течение 1 ч. Фильтрат промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (400 мл) и соевым раствором (400 мл). Водную фазу повторно экстрагировали EtOAc (500 мл) и объединенную органику сушили (над $MgSO_4$) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество суспендировали в ТГФ (400 мл) и добавляли 2 М раствор HCl (400 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при КТ перед тем, как концентрировали для удаления ТГФ и экстрагировали ДХМ (3×500 мл). Объединенную органику сушили (над $MgSO_4$) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью сухой флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование ДХМ) с получением 11.2 г (выход 61%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ [м.д.] 8.32 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 8.00 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 2.95 (s, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.01 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=190.9$ ($M+H$)⁺.

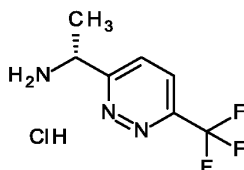
Промежуточное соединение XVII: (S)-2-метил-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]пропан-2-сульфинамид



К перемешиваемому раствору 1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этанона (1.27 г, 6.68 ммоль) и этилата титана(1У) (2.80 мл, 13.36 ммоль) в сухом ТГФ (27.5 мл) добавляли (S)-2-трет-бутилсульфинамид (0.81 г, 6.68 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 60 мин. Реакционную смесь охлаждали до ниже -70°C и по каплям добавляли L-селектрид (1 М, 6.7 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже -68°C. После того, как добавление было завершено, реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение еще 60 мин перед тем, как гасили с помощью добавления по каплям метанола (1.4 мл) с последующим добавлением EtOAc (40 мл) и воды (40 мл). Органический слой собирали путем декантации и твердый остаток перемешивали с EtOAc (30 мл). Органический слой собирали путем декантации и процесс повторяли три раза. Объединенную органику сушили (над Na_2SO_4), фильтровали, разбавляли гептаном (20 мл) и упаривали на силикагеле (5 г). Вещество очищали с помощью сухой флэш-хроматографии (элюирование TBME, с последующим элюированием EtOAc, затем ацетоном) с получением 1.09 г (выход 51%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ [м.д.] = 7.81 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.75 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 5.01 (p, $J=6.7$ Гц, 1H), 3.93 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 1.75 (d, $J=6.9$ Гц, 3H), 1.23 (s, 9H).

Промежуточное соединение XVIII: гидрохлорид (1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этанамина (1:1)

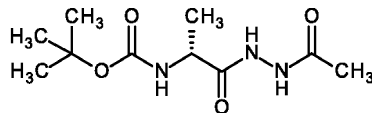


К раствору (S)-2-метил-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]пропан-2-сульфинамида (998 мг, 3.38 ммоль) в метаноле (12 мл) при 0°C добавляли концентрированную HCl (12 М, 2.8 мл, 883 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с изопропанолом (2×30 мл). Остаток

растирали с сухим ацетоном и осадок собирали вакуум-фильтрованием. Маточную жидкость концентрировали и остаток растирали с EtOAc. Осадок собирали с помощью вакуум-фильтрования и партии объединяли с получением 738 мг (выход 89%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ [м.д.] = 8.95 (s, 3H), 8.42 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.27 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.88 (q, $J=6.8$ Гц, 1H), 1.63 (d, $J=6.9$ Гц, 3H).

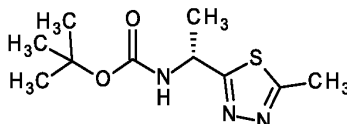
Промежуточное соединение XIX: трет-бутил [(2R)-1-(2-ацетилгидразинил)-1-оксопропан-2-ил]карбамат



N-Вос-D-аланин (1 г, 5.29 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл). Одной порцией добавляли EEDQ (1.3 г, 5.29 ммоль) с последующим добавлением гидразида уксусной кислоты (0.47 г, 6.34 ммоль) и раствор перемешивали в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera (элюирование смесями 20-100% ацетона в гептане на 25 г предварительно заправленной колонке KP-SiO₂) с получением 917.7 мг (выход 71%) указанного соединения в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 5.06 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 4.30 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (d, $J=7.2$ Гц, 3H).

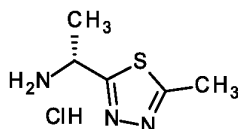
Промежуточное соединение XX: трет-бутил [(1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]карбамат



трет-Бутил [(2R)-1-(2-ацетилгидразинил)-1-оксопропан-2-ил]карбамат (917.7 мг, 3.74 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (50 мл) и одной порцией добавляли реагент Лавессона (1.66 г, 4.12 ммоль). Полученную суспензию нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч и давали охладиться до КТ в течение ночи. Упаренный сырой остаток частично очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (элюирование смесями 0-50% EtOAc в гептане на 25 г предварительно заправленной силикагелевой колонке Isolute) с получением желтой смолы. Очистку выполняли путем растворения в EtOAc (20 мл) и перемешивания с обесцвечивающим углем (2×4 г) в течение 10 мин. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 876.6 мг (выход 96%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачной смолы, которая кристаллизовалась при стоянии.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 5.32-5.04 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.45 (s, 9H). ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.04 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=244.0$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение XXI: гидрохлорид (1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этанамин

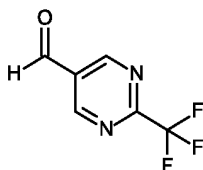


К раствору трет-бутил [(1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]карбамата (876.6 мг, 3.6 ммоль) в MeOH (12 мл) при 0°C добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (9 мл, 36.0 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч при КТ растворитель упаривали и остаток растирали с Et₂O. Осадок собирали с помощью фильтрования и сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением 565 мг (выход 81%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, DMCO-d_6): δ 7.21 (s, 3H), 4.77-4.63 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.51 (d, $J=6.7$ Гц, 3H).

Аналитическая ВЭЖХ: колонка: YMC Amy-C (150 мм×4.6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: Гептан/Этанол (1:1) (DEA добавляли в качестве модификатора); скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: УФ 254 нм; время выполнения: 10 мин; В.у.=5.13 мин; 92.1% ee.

Промежуточное соединение XXII: 2-(трифторметил)пиримидин-5-карбальдегид

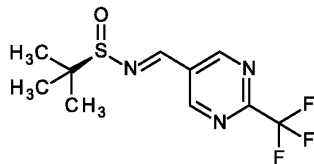


N-Метокси-N-метил-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамид (1 г, 4.25 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (25 мл) под N₂ и охлаждали до -78°C. По каплям добавляли алюмогидрид лития (1 М в ТГФ, 2.66 мл, 6.34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь

гасили путем добавления воды (5 мл) и реакционной смеси давали нагреться до КТ. Добавляли EtOAc (10 мл) и 1 М раствор HCl (10 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Водный слой собирали и экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенную органику сушили (над MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением 577.2 мг (выход 77%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] 10.26 (s, 1H), 9.35 (s, 2H).

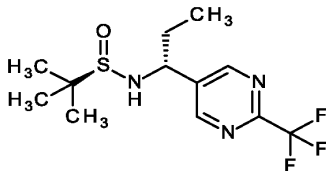
Промежуточное соединение XXIII: (R)-2-метил-N-{(E)-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метилен}пропан-2-сульфинамид



К раствору 2-(трифторметил)пиримидин-5-карбальдегида (0.58 г, 3.28 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамид (0.44 г, 3.60 ммоль) и сульфат меди(II) (1.05 г, 6.55 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через Целит®, промывая ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 697.8 мг (выход 76%) указанного в заголовке соединения в виде коричневой смолы.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃): δ 9.30 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 1.30 (s, 9H).

Промежуточное соединение XXIV: (R)-2-метил-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пропил}пропан-2-сульфинамид

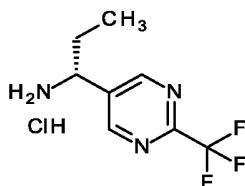


К раствору (R)-2-метил-N-{(E)-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метилен}пропан-2-сульфинамида (697.8 мг, 2.5 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -70°C добавляли бромид этилмагния (1 М в ТГФ, 2.75 мл, 2.75 ммоль). Смесь перемешивали при -70°C в течение 15 мин. Смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl и реакционной смеси давали нагреться до КТ. Раствор экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и объединенную органику сушили (над MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (основной силикагель, элюирование смесями 0-60% EtOAc в гептанах) с получением 445.2 мг (выход 52%) указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] 8.87 (s, 2H), 4.42 (q, J=6.2 Гц, 1H), 3.52 (d, J=5.4 Гц, 1H), 2.12 (tt, J=14.0, 7.3 Гц, 1H), 1.89 (dp, J=14.7, 7.4 Гц, 1H), 1.24 (s, 10H), 0.93 (t, J=7.4 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.19 мин, МС (ESI-положит.): m/z=310 (M+H)⁺.

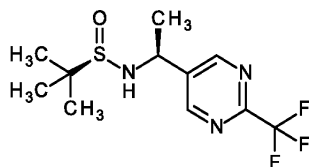
Промежуточное соединение XXV: гидрохлорид (1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пропан-1-амина



К раствору (R)-2-метил-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пропил}пропан-2-сульфинамида (445.2 мг, 1.31 ммоль) в диэтиловом эфире (5 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (2 М в Et₂O), 3.3 мл, 6.6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Осадок собирали с помощью фильтрования и сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением 283.0 мг (выход 89%) указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO): δ [м.д.] 9.26 (s, 2H), 8.81 (s, 3H), 4.45 (dd, J=8.5, 6.4 Гц, 1H), 2.19-1.89 (m, 2H), 0.85 (t, J=1A Гц, 3H).

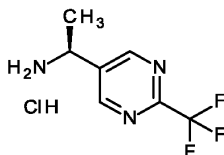
Промежуточное соединение XXVI: (R)-2-метил-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}пропан-2-сульфинамид



К перемешиваемому раствору 1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этанона (331 мг, 1.74 ммоль) и этилата титана(IV) (0.73 мл, 3.5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли (R)-2-трет-бутилсульфинамид (211 мг, 1.74 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли L-селектрид (1.74 мл, 1 М раствор в ТГФ), поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение еще 30 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (1 мл) и нагревали до КТ. Добавляли воду (50 мл), затем EtOAc (100 мл) и смесь фильтровали через стекловолоконную фильтровальную бумагу, промывая EtOAc (2×50 мл). Фильтрат отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенную органику объединяли, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями 0-10% MeOH в EtOAc) с последующим растиранием с TBME с получением 170 мг (выход 28%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ [м.д.] = 8.88 (s, 2H), 4.75 (qd, J=6.8, 3.6 Гц, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 3H), 1.24 (s, 9H).

Промежуточное соединение XXVII: гидрохлорид (1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этанамина (1:1)

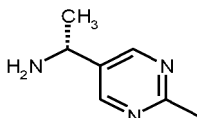


(R)-2-Метил-N-[(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]пропан-2-сульфинамид (0.17 г, 0.58 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли концентрированный водный раствор HCl (0.55 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед тем, как концентрировали в вакууме. Полученное желтое масло подвергали действию ультразвука с обработкой диэтиловым эфиром с получением белого твердого вещества, которое собирали с помощью фильтрования с получением 0.107 г (выход 82%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] = 9.25 (s, 2H), 8.79 (s, 3H), 4.67 (q, J=6.9 Гц, 1H), 1.63 (d, J=6.9 Гц, 3H).

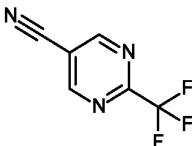
Аналитическая ВЭЖХ: колонка: Chiralpak AD-H 25 см; подвижная фаза: 90:10 Гептан:Этанол; скорость потока: 0.3 мл/мин; детектирование: УФ 254 нм; время выполнения: 70 мин; В.у.=37.79 мин; 100% е.

Промежуточное соединение XXVIII: (1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этанамин



Промежуточное соединение XXVIII синтезировали, следуя описанию в WO 2008/130481.

Промежуточное соединение XXXIX: 2-(трифторметил)пиримидин-5-карбонитрил



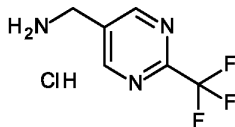
Промежуточное соединение II (1 г, 5.2 ммоль), хлорид аммония (0.56, 10.4 ммоль) и триэтиламин (1.45 мл, 10.4 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане. Добавляли ТЗР (50% в EtOAc, 7.3 мл, 12.5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали ТЗР (50% в EtOAc, 3.65 мл, 6.25 ммоль) и нагревали в течение еще 6 ч. Реакционную смесь повторно обрабатывали хлоридом аммония (0.56, 10.4 ммоль) и триэтиламином (1.45 мл, 10.4 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 1:1) с получением 642 мг (выход 71%) указанного в заго-

ловке соединения в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 9.19 (s, 2H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.96 мин.

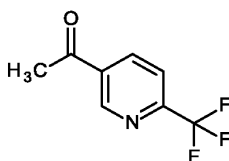
Промежуточное соединение XL: гидрохлорид 1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]метанамина



К раствору промежуточного соединения XXXIX (500 мг, 2.9 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли 6М хлористоводородную кислоту (1 мл) и Pd/C (10 мас.%, 50 мг, 10 мас.%) и полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 3 ч. Катализатор удаляли путем фильтрования при пониженном давлении и твердые вещества промывали MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали с Et₂O с получением 381.3 мг (выход 50%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

^1H ЯМР (250 МГц, ДМСО): δ [м.д.] 9.22 (s, 2H), 8.71 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), содержит 19 мас.% NH₄Cl.

Промежуточное соединение XLI: 1-[6-(трифторметил)-3-пиридил]этанон

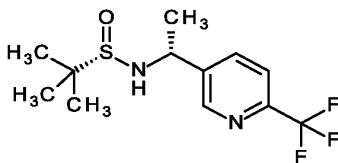


5-Бром-2-(трифторметил)пиридин (10.0 г, 44.3 ммоль), воду (40 мл), ДМФА (120 мл), карбонат калия (12.2 г, 88.5 ммоль), дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (621 мг, 2 мол.%) и трибутил(1-этоксигетил)олово (19.2 г, 53.1 ммоль) перемешивали и нагревали до 110°C в атмосфере азота в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли диэтиловым эфиром (120 мл) и добавляли KF (12.8 г в 50 мл воды). Полученную реакционную смесь, перед тем, как фильтровали через Целит®, энергично перемешивали в течение 1 ч. Органический слой затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ с последующим промыванием соевым раствором, и затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток вносили в ТГФ (200 мл) и 2 М раствор HCl (60 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 40 мин. Органику удаляли при пониженном давлении и водный слой экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 10:1) с получением 4.90 г (выход 56%) указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 9.25 (d, J=1.3 Гц, 1H), 8.41 (dd, J=8.2, 1.6 Гц, 1H), 7.82 (d, J=8.2 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.15 мин, МС (ESI-положит.): m/z=190.0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение XLII: 2-метил-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)-3-пиридил]этил]пропан-2-сульфинамид

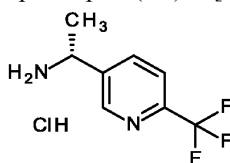


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения XLI (5.44 г, 28.8 ммоль) и этилата титана(IV) (18.6 мл, 57.5 ммоль) в диэтиловом эфире (120 мл) добавляли (S)-2-трет-бутилсульфинамид (3.85 г, 31.6 ммоль) и полученный раствор перемешивали при нагревании с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем до -78°C и по каплям добавляли три-втор-бутилборгидрид лития (1 М в ТГФ, 34.5 мл, 34.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления солевого раствора (20 мл) и давали нагреться до комнатной температуры перед тем, как фильтровали через набивку Целита® (промывая этилацетатом). Фильтрат промывали соевым раствором (40 мл) и водный слой один раз экстрагировали этилацетатом (40 мл). Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O, и твердые вещества собирали вакуум-фильтрованием с получением 5.15 г (выход 61%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.71 (d, J=1.6, 1H), 7.83 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.66 (d, J=8.1, 1H), 4.70 (qd, J=6.7, 2.6, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 1.58 (d, J=6.8, 3H), 1.21 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.13 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=295.05$ (M+H)⁺.

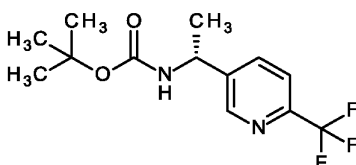
Промежуточное соединение XLIII: гидрохлорид (1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этанамин



К раствору промежуточного соединения XLII (5.15 г, 17.5 ммоль) в 2-пропанол (20 мл), охлажденному до 0°C в ледяной бане, добавляли конц. HCl (5 мл, 60 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и спустя 20 мин добавляли метанол (5 мл) для повышения растворимости. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растирали с диэтиловым эфиром и собирали вакуум-фильтрованием с получением 3.28 г (выход 83%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.68 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.1, 2.1, 1H), 7.64 (d, J=8.1, 1H), 4.88 (s, 2H), 1.48 (d, J=6.7, 3H), 1.41 (s, 9H).

Промежуточное соединение XLIV: трет-бутил {(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}карбамат

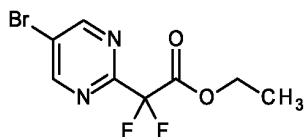


К раствору промежуточного соединения XLIII в ДХМ (40 мл) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (2.91 г, 13.3 ммоль) и триэтиламин (5.1 мл, 36.4 ммоль). Реакционную смесь, перед тем, как промывали насыщ. раствором NH₄Cl (40 мл), перемешивали при КТ в течение 4 ч. Водную фазу повторно экстрагировали ДХМ (2×40 мл), и объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3.7 г (выход 100%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.68 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.1, 2.1, 1H), 7.64 (d, J=8.1, 1H), 4.88 (s, 2H), 1.48 (d, J=6.7, 3H), 1.41 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.37 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=290.95$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение XLVII: этил (5-бромпиридин-2-ил)(дифтор)ацетат

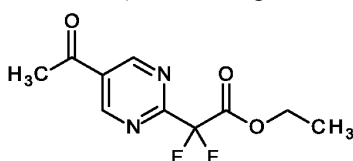


К смеси цинкового порошка (9.6 г, 147.4 ммоль) в триглице (100 мл) добавляли TMSBr (1.9 мл, 14.4 ммоль) под N₂ и реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали до КТ, по каплям добавляли этил бром(дифтор)ацетат (15.3 мл, 119.3 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин перед тем, как охлаждали до ~10°C. По каплям добавляли 5-бром-2-йодпиридин (10 г, 35.1 ммоль) в DMA (100 мл), затем реакционной смеси давали нагреться до КТ. Порциями в течение 40 мин добавляли бромид меди(I) (21.1 г, 147.4 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при КТ в течение еще 1 ч. Реакционную смесь медленно выливали в охлажденную смесь 10% NaCl (100 мл), 5M раствора HCl (100 мл) и толуола (200 мл), и перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали, и органический слой отделяли и сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 7:3) с получением 10.34 г (выход 82%, чистота 78%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.92 (s, 2H), 4.41 (qd, J=7.1, 3.4 Гц, 2H), 1.34 (t, J=7.1 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.10 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=280.9/282.9$ (M+H)⁺.

Промежуточное соединение XLVIII: этил (5-ацетилпиридин-2-ил)(дифтор)ацетат



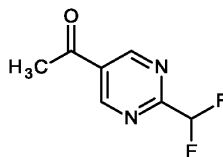
К дегазированному раствору промежуточного соединения XLVII (4.5 г, 12.5 ммоль) и трибутил(1-

этоксиэтил)олова (5.06 мл, 15.0 ммоль) в сухом ДМФА (45 мл) под N_2 добавляли $PdCl_2(PPh_3)_2$ (88 мг, 0.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли эфиром (90 мл) и обрабатывали водным раствором KF (7.26 мг KF в 90 мл воды). Смесь, перед тем, как фильтровали через стекловолоконную фильтровальную бумагу, энергично перемешивали в течение 1 ч. Фильтрат промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ с последующим промыванием соевым раствором. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенную органику сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество суспендировали в ТГФ (90 мл) и добавляли 1 М раствор HCl (90 мл). Раствор перемешивали в течение 2 ч при КТ перед тем, как концентрировали для удаления ТГФ, и затем экстрагировали ДХМ (3×90 мл). Объединенную органику сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 3:2 до 1:1) с получением 1.37 г (выход 45%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 9.32 (s, 2H), 4.41 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.35 (t, $J=7.1$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.01 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=244.95$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение XLIX: 1-[2-(дифторметил)пиримидин-5-ил]этанон

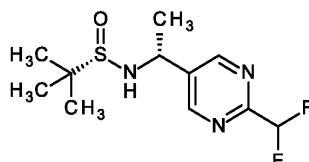


Смесь промежуточного соединения XLVIII (1.05 г, 4.3 ммоль), KF (1.25 г, 21.5 ммоль) и воды (387.3 мкл, 21.5 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали при 170°C под N_2 в течение 3 ч, затем охлаждали до КТ. Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) и смесь экстрагировали Et_2O (3×40 мл). Объединенную органику сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, 3:2) с получением 493 мг (выход 67%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, которое кристаллизовалось при стоянии.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 9.33 (s, 2H), 6.71 (t, $J=54.2$ Гц, 1H), 2.70 (s, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.69 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=172.90$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение L: (S)-N-[(1R)-1-[2-(дифторметил)пиримидин-5-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид

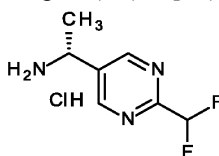


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения XLIX (492 мг, 2.86 ммоль) и этилата титана(IV) (1.84 мл, 3.14 ммоль) в Et_2O (20 мл) добавляли (S)-2-трет-бутилсульфинамид (381 мг, 3.14 ммоль) и полученный раствор перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до КТ и затем до -78°C и по каплям добавляли L-селектрид (3.7 мл, 1 М р-р в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение еще 45 мин, и затем реакцию смесь гасили путем добавления солевого раствора (5 мл) перед тем, как давали нагреться до КТ. Суспензию фильтровали через набивку Целита®, промывая EtOAc. Фильтрат промывали соевым раствором (10 мл), и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенную органику сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением 365.1 мг (выход 45%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.84 (s, 2H), 6.67 (t, $J=54.5$ Гц, 1H), 4.72 (qd, $J=6.7$, 3.1 Гц, 1H), 3.41 (d, $J=2.6$ Гц, 1H), 1.63 (d, $J=6.8$ Гц, 3H), 1.23 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.90 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=277.95$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение LI: гидрохлорид (1R)-1-[2-(дифторметил)пиримидин-5-ил]этанамина

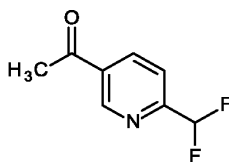


Промежуточное соединение L (982 мг, 3.54 ммоль) перемешивали в 1 М растворе HCl в эфире (35 мл) в течение 4 ч с образованием белого осадка. Вещество собирали с помощью фильтрования и сушили в

вакуумном сушильном шкафу с получением 780 мг (выход 90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого стеклоподобного вещества.

^1H ЯМР (250 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] 9.17 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 7.01 (t, $J=53.9$ Гц, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 1.62 (d, $J=6.9$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение LII: 1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]этанон

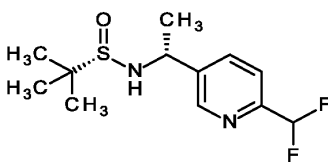


К дегазированному раствору 5-бром-2-(дифторметил)пиридина (1 г, 4.81 ммоль) и трибутил(1-этоксигенил)олова (1.95 мл, 5.77 ммоль) в ДМФА (20 мл) под N_2 добавляли $\text{PcICl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (34 мг, 0.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2.5 ч. Реакционную смесь разбавляли эфиром (40 мл) и обрабатывали водным раствором KF (1.4 г KF в 40 мл воды). Смесь, перед тем, как фильтровали через Целит®, энергично перемешивали в течение 1 ч. Фильтрат разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество суспендировали в ТГФ (20 мл) и добавляли 2 М раствор HCl (20 мл). Раствор энергично перемешивали в течение 15 мин при КТ перед тем, как концентрировали для удаления ТГФ, затем экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенную органику сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 1:0 до 4:1) с получением 730 мг (выход 87%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] 9.20 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 8.47 (dd, $J=8.1, 2.1$ Гц, 1H), 7.86 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.05 (t, $J=54.6$ Гц, 1H), 2.67 (s, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.94 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=171.9$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение LIII: (S)-N-[(1R)-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид

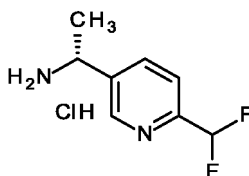


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения LII (725 мг, 4.19 ммоль) и этилата титана(IV) (2.73 мл, 8.47 ммоль) в диэтиловом эфире (40 мл) добавляли (S)-2-трет-бутилсульфинамид (565 мг, 8.47 ммоль) и полученный раствор перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 20 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем дополнительно охлаждали до -78°C и по каплям добавляли L-селектрид (4.66 мл, 1 М р-р в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение еще 1 ч и затем гасили путем добавления солевого раствора (25 мл) перед тем, как давали нагреться до КТ. Суспензию фильтровали через набивку Целита®, промывая этилацетатом. Фильтрат промывали соевым раствором (20 мл), и водный слой повторно экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенную органику сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое желтое твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением 525 мг (выход 44%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] 8.67 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 7.96 (dd, $J=8.1, 2.0$ Гц, 1H), 7.67 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.93 (t, $J=55.0$ Гц, 1H), 5.58 (d, $J=5.6$ Гц, 1H), 4.56 (m, 1H), 1.51 (d, $J=6.8$ Гц, 3H), 1.11 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.99 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=276.95$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

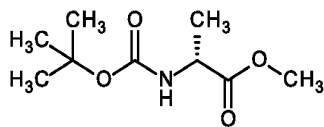
Промежуточное соединение LIV: гидрохлорид (1R)-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]этанамина



К раствору промежуточного соединения LIII (517 мг, 2.23 ммоль) в метаноле (2 мл), охлажденному до 0°C в ледяной бане, добавляли 5 М раствор HCl в 2-пропанол (1.87 мл, 9.35 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением 450 мг (выход 97%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] 8.84-8.79 (m, 1H), 8.65 (s, 3H), 8.18 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.79 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.98 (t, $J=54.8$ Гц, 1H), 4.57 (m, 1H), 1.57 (d, $J=6.9$ Гц, 3H).

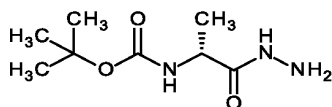
Промежуточное соединение LV: метил (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропаноат



К раствору гидрохлорида сложного метилового эфира D-аланина (5 г, 35.8 ммоль) и гидрокарбоната натрия (9.0 г, 107 ммоль) в воде (100 мл) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (11.7 г, 53.7 ммоль) и полученный раствор перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (3×100 мл) и объединенную органику сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. ЯМР сырого продукта показывала большое количество непрореагировавшего ди-трет-бутил дикарбоната, поэтому вещество вносили в ДХМ (50 мл) и обрабатывали N,N -диметилендиамин (5 мл), и перемешивали в течение 30 мин. Раствор промывали 1 М раствором HCl (50 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5.35 г (выход 73%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 5.04 (s, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (d, $J=7.2$ Гц, 3H).

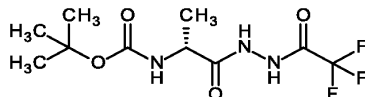
Промежуточное соединение LVI: трет-бутил [(2R)-1-гидразино-1-оксопропан-2-ил]карбамат



К раствору промежуточного соединения LV (5.35 г, 26.3 ммоль) в этаноле (140 мл) добавляли гидразингидрат (19.8 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали с гептаном. Полученный осадок собирали с помощью фильтрования и сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением 5.00 г (выход 93%) указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического порошка.

^1H ЯМР (250 МГц, DMSO): δ [м.д.] 8.96 (s, 1H), 6.81 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.03-3.81 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.14 (d, $J=7.1$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение LVII: трет-бутил {(2R)-1-оксо-1-[2-(трифторацетил)гидразино]пропан-2-ил}карбамат

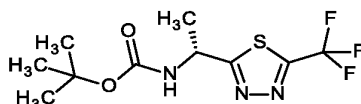


К раствору промежуточного соединения LVI (3.96 г, 19.5 ммоль) и DIPEA (4.07 мл, 23.4 ммоль) в MeCN (100 мл) при -45°C под N_2 добавляли трифторуксусный ангидрид (3.03 мл, 21.4 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до КТ и дополнительно перемешивали в течение 30 мин. Растворитель удаляли путем упаривания и остаток распределяли между HgO (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу повторно экстрагировали EtOAc (25 мл). Объединенные органические фазы промывали HgO (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над MgSO_4 и упаривали, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюирование смесями гептан- EtOAc , 3:2) с получением 4.30 г (выход 69%) указанного в заголовке соединения в виде белой твердой пены.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 9.16 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.39-4.22 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.42 (d, $J=7.1$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=0.90 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=321.95$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Промежуточное соединение LVIII: трет-бутил {(1R)-1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}карбамат



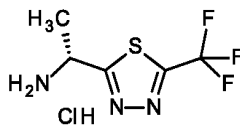
Промежуточное соединение LVII (1.25 г, 4.18 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (50 мл) и одной порцией добавляли реагент Лавессона (1.86 г, 4.6 ммоль).

Полученную суспензию затем нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (элюирование смесями 10-25% EtOAc в гептане на предварительно заправленной колонке KP-SiO_2). Содержащие продукт фракции объединяли и обесцвечивали ~5 г активированного угля (перемешивая в течение 1 ч). Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 0.63 г (выход 51%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 5.30-5.21 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 1.74 (d, $J=6.9$ Гц, 3H), 1.46 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод А) В.у.=1.18 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=241.85$ ($M+H$) $^+$.

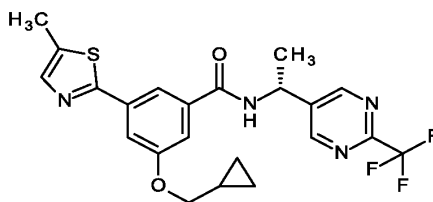
Промежуточное соединение LIX: гидрохлорид (1R)-1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этанамин



Промежуточное соединение LVIII (571 мг, 1.92 ммоль) перемешивали в 4М хлористоводородной кислоте в 1,4-диоксане (4.5 мл, 16 ммоль) в течение 2 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток растирали с Et_2O с получением 384 мг (выход 86%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (250 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ [м.д.] 9.03 (s, 3H), 5.20 (q, $J=6.8$ Гц, 1H), 1.71 (d, $J=6.8$ Гц, 3H).

Пример 1: 3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид

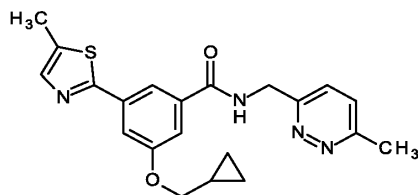


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 5А (46 мг, 0.16 ммоль), промежуточного соединения VI (40.1 мг, 0.176 ммоль), DIPEA (0.111 мл, 0.64 ммоль) и DMAP (3.9 мг, 0.032 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли НАТУ (73.0 мг, 0.192 ммоль) при КТ. После перемешивания в течение 2 ч при КТ, реакционную смесь промывали водой (3 мл) и водный слой повторно экстрагировали ДХМ (2×3 мл). Объединенную органику сушили (над MgSO_4) и упаривали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью кристаллизации из ацетонитрила с получением 43.4 мг (выход 59%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 6.62 (d, $J=6.6$ Гц, 1H), 5.36 (p, $J=7.1$ Гц, 1H), 3.91 (d, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.71 (d, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.36-1.22 (m, 1H), 0.71-0.63 (m, 2H), 0.37 (q, $J=4.9$ Гц, 2H).

Аналитическая ЖХ-МС (аналитический метод D) 99% @ В.у.=4.57, $MH^+=463$.

Пример 2: 3-(циклопропилметокси)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид

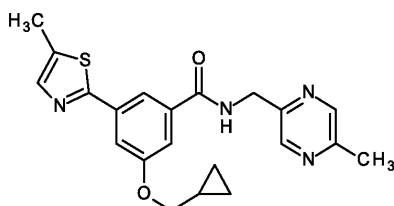


По аналогии с примером 1, реакция 50 мг промежуточного соединения 5А с 22 мг (0.18 ммоль) 1-(6-метилпиридазин-3-ил)метанамина и последующая очистка с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) давала 38.2 мг (выход 59%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 7.92 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.65 (m, $J=5.3$ Гц, 1H), 7.62 (dd, $J=2.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.54 (d+s, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.47 (dd, $J=2.3, 1.5$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 4.95 (d, $J=5.3$ Гц, 2H), 3.95 (d, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.54 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 1.36-1.28 (m, 1H), 0.72-0.66 (m, 2H), 0.40 (q, $J=4.7$ Гц, 2H).

Аналитическая ЖХ-МС (аналитический метод F): 98.5% @ В.у.=2.90, $MH^+=395$.

Пример 3: 3-(циклопропилметокси)-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид



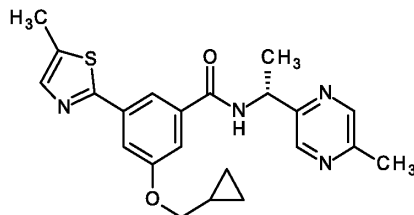
К суспензии 3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоата натрия (50 мг, 0.16

ммоль), 1-(5-метилпиразин-2-ил)метанамина (22 мг, 0.18 ммоль) и DMAP (4 мг, 0.03 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIPEA (84 мкл, 0.48 ммоль) и HATU (73 мг, 0.19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (4 мл) и промывали насыщенным водн. раствором NaHCO_3 (2×2 мл), соевым раствором (2 мл), сушили (над MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 36 мг (выход 55%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.57-8.51 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.87 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.50 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.76 (d, $J=5.2$ Гц, 2H), 3.91 (d, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.51 (d, $J=0.9$ Гц, 3H), 1.29 (dq, $J=9.5$, 7.1, 4.8 Гц, 1H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.37 (q, $J=4.8$ Гц, 2H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.19 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=395$ (M+H) $^+$.

Пример 4: 3-(циклопропилметокси)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид

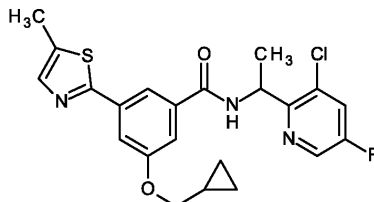


К суспензии 3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоата натрия (50 мг, 0.16 ммоль), гидрохлорида (1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этанамин (30 мг, 0.18 ммоль) и DMAP (4 мг, 0.03 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIPEA (84 мкл, 0.48 ммоль) и HATU (73 мг, 0.19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (4 мл) и промывали насыщенным водн. раствором NaHCO_3 (2×2 мл), соевым раствором (2 мл), сушили (над MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 43 мг (выход 63%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.52 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.86 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.50 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.31 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 5.42 (p, $J=6.9$ Гц, 1H), 3.91 (d, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.51 (d, $J=0.9$ Гц, 3H), 1.59 (d, $J=6.8$ Гц, 3H), 1.34-1.24 (m, 1H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.36 (q, $J=4.8$ Гц, 2H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.42 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=409$ (M+H) $^+$.

Пример 5: N-[1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид



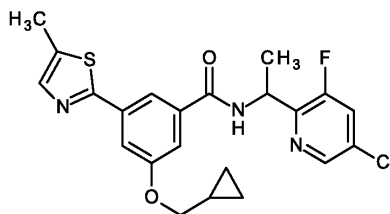
К суспензии 3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоата натрия (47.5 мг, 0.15 ммоль), гидрохлорида 1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)этанамин (35 мг, 0.17 ммоль) и DMAP (4 мг, 0.03 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIPEA (80 мкл, 0.46 ммоль) и HATU (70 мг, 0.18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2.5 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (4 мл) и промывали насыщенным водн. раствором NaHCO_3 (2×2 мл), соевым раствором (2 мл), сушили (над MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А), затем растирали с диэтиловым эфиром с получением 31 мг (выход 59%) указанного в заголовке соединения в виде смеси двух энантиомеров.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.39 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.90 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.58 (dd, $J=2.4$, 1.5 Гц, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.44 (dd, $J=2.4$, 1.5 Гц, 1H), 5.76 (p, $J=6.6$ Гц, 1H), 3.93 (d, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.53

(d, $J=1.1$ Гц, 3H), 1.53 (d, $J=5.6$ Гц, 3H), 1.30 (td, $J=7.9$, 4.0 Гц, 1H), 0.71-0.64 (m, 2H), 0.38 (q, $J=4.8$ Гц, 2H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=4.18 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=446$ (M+H) $^+$.

Пример 6: N-[1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид

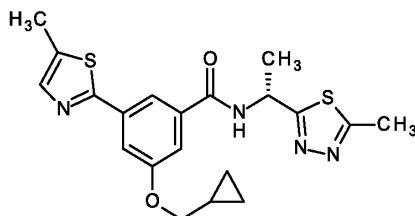


К суспензии 3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоата натрия (47.5 мг, 0.15 ммоль), гидрохлорида 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этанамин (35 мг, 0.17 ммоль) и DMAP (4 мг, 0.03 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIPEA (80 мкл, 0.46 ммоль) и HATU (70 мг, 0.17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2.5 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (4 мл) и промывали насыщенным водн. раствором NaHCO_3 (2×2 мл), соевым раствором (2 мл), сушили (над MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) затем растирали с ацетонитрилом с получением 30 мг (выход 43%) указанного в заголовке соединения в виде смеси двух энантиомеров.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.38 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.89 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.58 (dd, $J=2.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.47 (dd, $J=8.9, 2.0$ Гц, 1H), 7.43 (dd, $J=2.4, 1.5$ Гц, 1H), 5.70-5.62 (m, 1H), 3.93 (d, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.53 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 1.55 (d, $J=6.7$ Гц, 3H), 1.31 (ddd, $J=12.8, 8.0, 5.3$ Гц, 1H), 0.70-0.64 (m, 2H), 0.38 (q, $J=4.7$ Гц, 2H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=4.19 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=446$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 7: 3-(циклопропилметокси)-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид

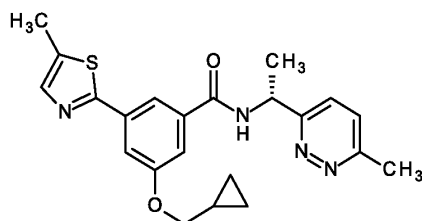


К раствору 3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойной кислоты (58 мг, 0.2 ммоль), гидрохлорида (1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этанамин (43 мг, 0.24 ммоль) и DIPEA (0.174 мл, 1.0 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТЗР (0.23 мл, 0.4 ммоль, 50%-ный раствор в EtOAc) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали 2 М раствором NaOH (2 мл) и водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ (2×2 мл). Объединенную органику сушили (над MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Вещество растирали с Et_2O с получением 46.8 мг (выход 54%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 7.84 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.57 (dd, $J=2.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.41 (dd, $J=2.3, 1.6$ Гц, 1H), 6.99 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 5.68 (p, $J=7.0$ Гц, 1H), 3.92 (d, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.52 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 1.79 (d, $J=6.9$ Гц, 3H), 1.35-1.24 (m, 1H), 0.70-0.63 (m, 2H), 0.37 (q, $J=4.7$ Гц, 2H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.33 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=415$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 8: 3-(циклопропилметокси)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид



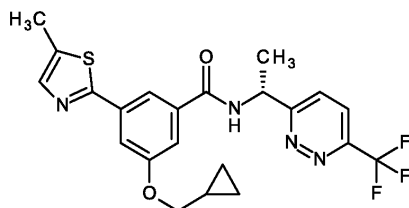
К раствору 3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойной кислоты (46 мг, 0.16 ммоль), гидрохлорида (1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этанамин (30.6 мг, 0.18 ммоль), DIPEA (0.11 мл, 0.64 ммоль) и DMAP (3.9 мг, 0.032 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HATU (73.0 мг, 0.19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и водный слой повторно экстрагировали ДХМ (2×3 мл). Объединенную органику сушили (над MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А), затем растирали с Et_2O с получением 29.7 мг (выход 45%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 7.90-7.86 (m, 1H), 7.73 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.40 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 5.46 (p, $J=7.2$ Гц, 1H), 3.92 (d, $J=6.9$

Гц, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.68 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.35-1.23 (m, 1H), 0.71-0.61 (m, 2H), 0.37 (q, J=4.8 Гц, 2H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.96 мин, МС (ESI-положит.) m/z=409 (M+H)⁺.

Пример 9: 3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил)бензамид

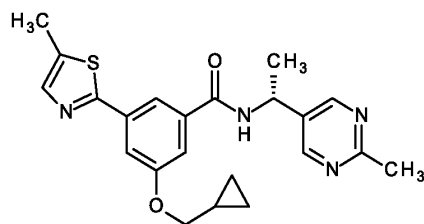


К раствору 3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойной кислоты (60 мг, 0.21 ммоль), гидрохлорида (1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этанамин (51 мг, 0.22 ммоль) и DIPEA (144 мкл, 0.83 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли НАТУ (95 мг, 0.25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли ДХМ (1 мл) и промывали водой (2×2 мл). Водную фазу повторно экстрагировали ДХМ (2 мл) и объединенную органику сушили (над Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 61.2 мг (выход 64%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.51 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 5.60 (p, J=7.0 Гц, 1H), 3.91 (d, J=6.9 Гц, 2H), 2.52 (d, J=0.9 Гц, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.76 (d, J=7.0 Гц, 3H), 1.29 (dtd, J=14.7, 7.4, 6.8, 4.7 Гц, 1H), 0.70-0.61 (m, 2H), 0.37 (q, J=4.8 Гц, 2H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.84 мин, МС (ESI-положит.) m/z=463 (M+H)⁺.

Пример 10: 3-(циклопропилметокси)-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид

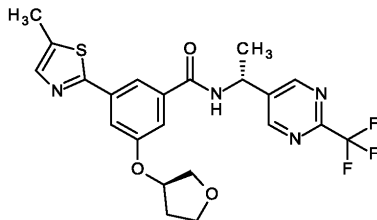


К суспензии 3-(циклопропилметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоата натрия (50 мг, 0.16 ммоль), (1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этанамин (24 мг, 0.18 ммоль) и DMAP (4 мг, 0.03 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIPEA (85 мкл, 0.48 ммоль) и НАТУ (73 мг, 0.19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (4 мл), промывали насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (2×2 мл), соевым раствором (2 мл) и органическую фазу сушили (над MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением 37.4 мг (выход 56%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ [м.д.] = 8.69 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.39 (dd, J=2.3, 1.6 Гц, 1H), 6.53 (d, J=6.8 Гц, 1H), 5.30 (p, J=7.2 Гц, 1H), 3.91 (d, J=6.9 Гц, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.53 (d, J=1.1 Гц, 3H), 1.66 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.34-1.24 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.39-0.33 (m, 2H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.17 мин, МС (ESI-положит.) m/z=409 (M+H)⁺.

Пример 11: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил)бензамид



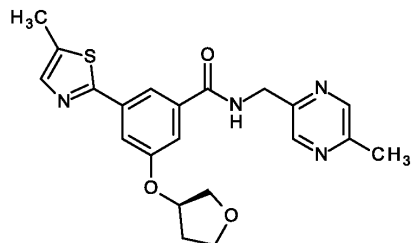
К раствору 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойной кислоты, т.е. Промежуточного соединения 5В, (6.8 г, 22.3 ммоль), промежуточного соединения VI (6.8 г, 26.7 ммоль) и DIPEA (15.5 мл, 89.1 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ТЗР (19.5 мл, 33.4 ммоль, 50% в EtOAc) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали 1 М раствором NaOH (100 мл) и водный слой повторно экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенную органику сушили (над MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O с получением 7.51 г (выход 70%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 8.93 (s, 2H), 7.85 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.51 (dd,

$J=2.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.36 (t, $J=2.4, 1.6$ Гц, 1H), 6.64 (d, $J=6.5$ Гц, 1H), 5.36 (p, $J=7.1$ Гц, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 3H), 3.91 (td, $J=8.4, 4.3$ Гц, 1H), 2.54 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.27 (dtd, $J=14.4, 8.4, 6.1$ Гц, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.72 (d, $J=7.2$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.16 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=479$ (M+H)⁺.

Пример 12: N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид

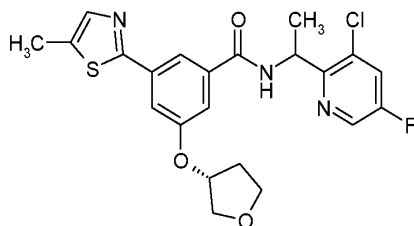


К раствору 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойной кислоты (40 мг, 0.13 ммоль), дигидрохлорида 1-(5-метилпиразин-2-ил)метанамина (30.8 мг, 0.16 ммоль) и DIPEA (91 мкл, 0.52 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HATU (74.7 мг, 0.20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Смесь разбавляли ДХМ (1 мл), промывали водой (2×1 мл), сушили (на гидrofобной фритте) и концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 35.1 мг (выход 65%) указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 8.58 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=2.3, 1.5$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.44 (dd, $J=2.2, 1.5$ Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.10 (ddt, $J=5.9, 4.0, 2.0$ Гц, 1H), 4.79 (d, $J=5.1$ Гц, 2H), 4.11-3.98 (m, 3H), 3.94 (td, $J=8.4, 4.3$ Гц, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.55 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.66 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=411$ (M+H)⁺.

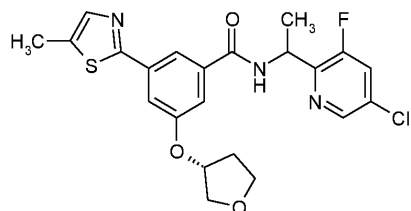
Пример 13: N-[1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид



Промежуточное соединение 5В (70 мг, 0.23 ммоль), (+/-) 1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)этанамин (44 мг, 0.25 ммоль), DIPEA (119 мг, 0.92 ммоль) и HATU (123 мг, 0.32 ммоль) растворяли в ДМФА (3.1 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.27 мин) с получением 65 мг (выход 60%) указанного в заголовке соединения в виде смеси двух диастереоизомеров.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] 1.49 (d, $J=6.84$ Гц, 3H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.25 (d, $J=7.86$ Гц, 1H), 3.73-3.95 (m, 4H), 5.15-5.24 (m, 1H), 5.54 (t, $J=6.97$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=1.52$ Гц, 2H), 7.64 (d, $J=1.27$ Гц, 1H), 7.93 (q, $J=1.27$ Гц, 1H), 8.09 (dd, $J=8.49, 2.66$ Гц, 1H), 8.58 (d, $J=2.53$ Гц, 1H), 9.08 (d, $J=7.35$ Гц, 1H).

Пример 14: N-[1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид

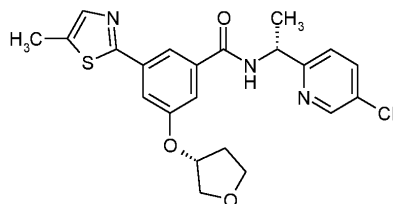


Промежуточное соединение 5В (74 мг, 0.24 ммоль), (+/-) 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этанамин (47 мг, 0.27 ммоль), DIPEA (126 мг, 0.97 ммоль) и HATU (130 мг, 0.34 ммоль) растворяли в ДМФА (3.2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.27 мин) с получением 65 мг (выход 57%) указанного в заголовке соединения в виде смеси двух диастереоизомеров.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] 1.51 (d, $J=7.10$ Гц, 3H), 1.94-2.05 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H), 3.73-3.95 (m, 4H), 5.15-5.24 (m, 1H), 5.42 (t, $J=6.97$ Гц, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.64 (d, $J=1.27$ Гц, 1H), 7.90-

7.96 (m, 1H), 8.06 (dd, J=10.01, 1.90 Гц, 1H), 8.49 (d, J=1.77 Гц, 1H), 9.10 (d, J=7.10 Гц, 1H).

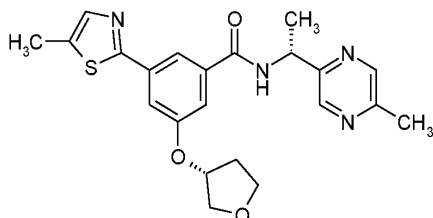
Пример 15: N-[(1R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид



Промежуточное соединение 5В (80 мг, 0.26 ммоль), гидрохлорид (1R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)этанамин (56 мг, 0.29 ммоль), DIPEA (135 мг, 1.05 ммоль) и НАТУ (139 мг, 0.37 ммоль) растворяли в ДМФА (3.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.21 мин) с получением 60 мг (выход 51%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.52 (d, J=7.16 Гц, 3H), 1.94-2.06 (m, 1H), 2.26 (d, J=7.72 Гц, 1H), 3.75-3.95 (m, 4H), 5.15-5.26 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.48 Гц, 1H), 7.53 (d, J=1.13 Гц, 2H), 7.65 (d, J=1.32 Гц, 1H), 7.90 (dd, J=8.48, 2.64 Гц, 1H), 7.93-7.98 (m, 1H), 8.58 (d, J=2.07 Гц, 1H), 9.08 (d, J=7.54 Гц, 1H).

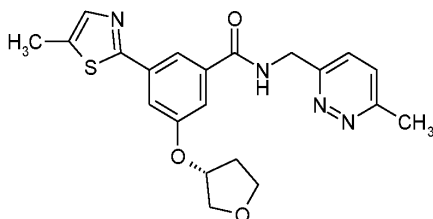
Пример 16: N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид



Промежуточное соединение 5В (80 мг, 0.26 ммоль), (1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этанамин (40 мг, 0.29 ммоль), DIPEA (135 мг, 1.05 ммоль) и НАТУ (139 мг, 0.37 ммоль) растворяли в ДМФА (3.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.04 мин) с получением 40 мг (выход 35%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.54 (d, J=7.07 Гц, 3H), 1.96-2.05 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.75-3.94 (m, 4H), 5.18-5.26 (m, 2H), 7.52 (d, J=1.26 Гц, 2H), 7.64 (d, J=1.26 Гц, 1H), 7.94 (t, J=1.39 Гц, 1H), 8.48 (d, J=1.01 Гц, 1H), 8.56 (d, J=1.26 Гц, 1H), 9.08 (d, J=7.58 Гц, 1H).

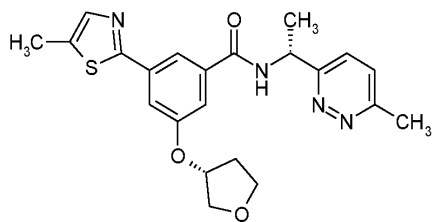
Пример 17: N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид



Промежуточное соединение 5В (77 мг, 0.25 ммоль), 1-(6-метилпиридазин-3-ил)метанамин (34 мг, 0.28 ммоль), DIPEA (130 мг, 1.0 ммоль) и НАТУ (133 мг, 0.35 ммоль) растворяли в ДМФА (3.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 0.91 мин) с получением 50 мг (выход 48%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 2.02 (d, J=6.84 Гц, 1H), 2.26 (dd, J=13.43, 6.08 Гц, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.73-3.95 (m, 4H), 4.73 (d, J=5.83 Гц, 2H), 5.14-5.23 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 4H), 7.64 (d, J=1.01 Гц, 1H), 7.98 (t, J=1.39 Гц, 1H), 9.39 (t, J=5.83 Гц, 1H).

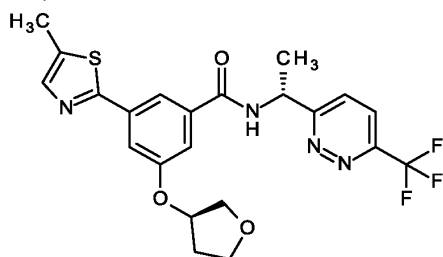
Пример 18: N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид



Промежуточное соединение 5B (69 мг, 0.23 ммоль), промежуточное соединение XV (43 мг, 0.25 ммоль), DIPEA (117 мг, 0.9 ммоль) и HATU (120 мг, 0.32 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 0.95 мин) с получением 30 мг (выход 31%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.58 (d, $J=7.10$ Гц, 3H), 2.01 (d, $J=6.59$ Гц, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 3.74-3.95 (m, 4H), 5.15-5.25 (m, 1H), 5.36 (t, $J=7.22$ Гц, 1H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.56-7.67 (m, 2H), 7.95 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 9.14 (d, $J=7.35$ Гц, 1H).

Пример 19: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид



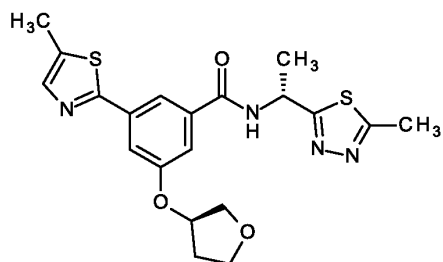
К раствору 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойной кислоты (50 мг, 0.16 ммоль), гидрохлорида (1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этанамин (48 мг, 0.21 ммоль) и DIPEA (113 мкл, 0.65 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HATU (74 мг, 0.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем разбавляли ДХМ (1 мл) и промывали водой (2×2 мл). Водную фазу повторно экстрагировали ДХМ (2 мл) и объединенную органику сушили (над Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме.

Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 39.5 мг (выход 51%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] = 7.88 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.82 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.74 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.54 (dd, $J=2.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=1.2$ Гц, 2H), 7.37 (dd, $J=2.3, 1.5$ Гц, 1H), 5.60 (p, $J=7.0$ Гц, 1H), 5.06 (ddt, $J=6.1, 4.0, 1.8$ Гц, 1H), 4.06-3.95 (m, 3H), 3.91 (td, $J=8.4, 4.2$ Гц, 1H), 2.52 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.26 (dtd, $J=14.4, 8.4, 6.1$ Гц, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.76 (d, $J=7.0$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.32 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=479$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 20: N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид

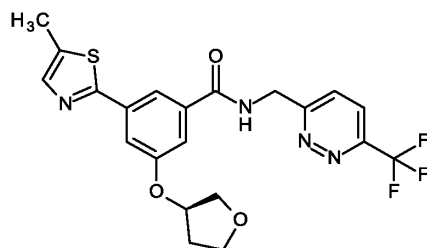


К раствору 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойной кислоты (61 мг, 0.2 ммоль), гидрохлорида (1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этанамин (43 мг, 0.24 ммоль) и DIPEA (0.174 мл, 1.0 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТЗР (0.23 мл, 0.4 ммоль, 50% в EtOAc) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали 2 М раствором NaOH (2 мл) и водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ (2×2 мл). Объединенную органическую фазу сушили (над MgSO_4), упаривали и полученное вещество растирали с Et_2O с получением 42.0 мг (выход 49%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] = 7.85 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.55 (dd, $J=2.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.39 (dd, $J=2.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.02 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 5.69 (p, $J=7.0$ Гц, 1H), 5.08 (td, $J=4.2, 2.1$ Гц, 1H), 4.07-3.97 (m, 3H), 3.92 (td, $J=8.4, 4.2$ Гц, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.53 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.28 (dtd, $J=14.4, 8.4, 6.1$ Гц, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.80 (d, $J=7.0$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.72 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=431$ (M+H)⁺.

Пример 21: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{{6-(трифторметил)пиридазин-3-ил}метил}бензамид

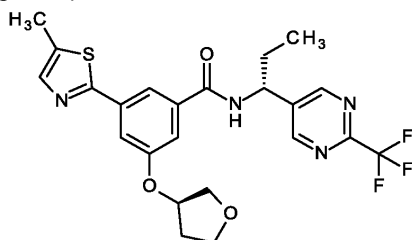


К раствору 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойной кислоты (40 мг, 0.13 ммоль), моногидрохлорида 1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]метанамина (31 мг, 0.14 ммоль) и DIPEA (68 мкл, 0.52 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТЗР (50%-ный раствор в EtOAc, 117 мкл, 0.20 ммоль) и полученный раствор перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (1 мл), промывали водой (1 мл), сушили (над MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 13 мг (выход 21%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ [м.д.]=7.88 (s, 1H), 7.82 (d, J=2.2 Гц, 2H), 7.76 (t, J=5.3 Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.04 (d, J=5.5 Гц, 3H), 4.04-3.95 (m, 3H), 3.90 (td, J=8.4, 4.2 Гц, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.05, $m/z=465$ (M+H)⁺.

Пример 22: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пропил}бензамид

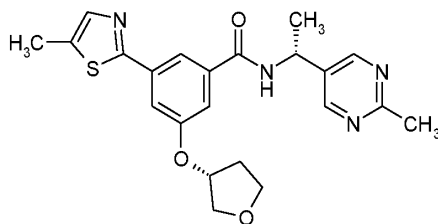


К раствору 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойной кислоты (61 мг, 0.2 ммоль), гидрохлорида (1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пропан-1-амина (58 мг, 0.24 ммоль) и DIPEA (0.174 мл, 1.0 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТЗР (0.23 мл, 0.4 ммоль, 50% в EtOAc) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2 мл) и водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ (2×2 мл). Объединенную органику сушили (над MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) и лиофилизировали из смеси ацетонитрил/вода с получением 70.6 мг (выход 72%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ [м.д.]=8.91 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.53 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=2.3, 1.4 Гц, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 6.62 (d, J=6.8 Гц, 1H), 5.10 (q, J=7.3 Гц, 1H), 5.06 (d, J=2.4 Гц, 1H), 4.04-3.98 (m, 3H), 3.91 (td, J=8.4, 4.3 Гц, 1H), 2.54 (d, J=1.0 Гц, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.4 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.60 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=493.3$ (M+H)⁺.

Пример 23: N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид

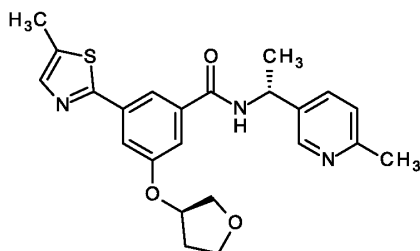


Промежуточное соединение 5В (70 мг, 0.23 ммоль), дигидрохлорид (1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этанамин (53 мг, 0.25 ммоль), DIPEA (119 мг, 0.92 ммоль) и НАТУ (122 мг, 0.32 ммоль) растворяли в ДМФА (3.05 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 0.97 мин) с получением 45 мг (выход 45%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] 1.54 (d, J=7.07 Гц, 3H), 1.96-2.05 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.59 (s,

3H), 3.74-3.95 (m, 4H), 5.12-5.23 (m, 2H), 7.48 (dd, $J=2.27, 1.52$ Гц, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.64 (d, $J=1.26$ Гц, 1H), 7.91 (t, $J=1.52$ Гц, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.04 (d, $J=7.58$ Гц, 1H).

Пример 24: N-[(1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид

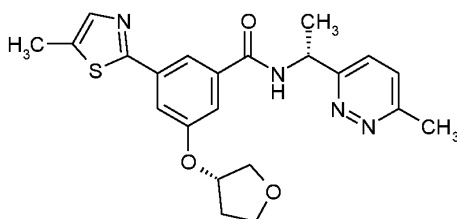


К раствору 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензойной кислоты (61 мг, 0.2 ммоль), (1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этанамин (33 мг, 0.24 ммоль) и DIPEA (0.17 мл, 1.0 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТЗР (0.23 мл, 0.4 ммоль, 50% в EtOAc) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали 2 М раствором NaOH (2 мл) и водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ (2×2 мл). Объединенную органику сушили (над $MgSO_4$) и концентрировали при пониженном давлении. Вещество растирали с Et_2O с получением 50.7 мг (выход 60%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] = 8.55 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.81 (t, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.60 (dd, $J=8.0, 2.4$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=2.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.37 (dd, $J=2.3, 1.5$ Гц, 1H), 6.44 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 5.32 (p, $J=7.0$ Гц, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 3H), 3.91 (td, $J=8.4, 4.3$ Гц, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.53 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.63 (d, $J=7.0$ Гц, 4H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.06, МС (ESI-положит.) $m/z=424$ ($M+H$) $^+$.

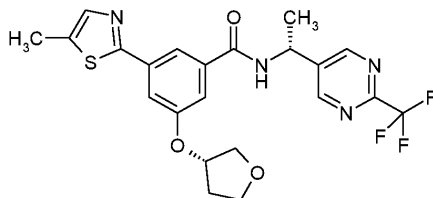
Пример 25: N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид



Промежуточное соединение 5C (240 мг, 0.79 ммоль), промежуточное соединение XV (191 мг, 1.1 ммоль), TEA (0.22 мл, 1.57 ммоль) и НАТУ (329 мг, 0.87 ммоль) растворяли в ДМФА (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Система: Labomatic Vario 2000, ВЭЖХ насос HD-3000; Колонка: Chromatex C18 10 мкм 125×30 мм; скорость потока: 150 мл/мин; растворитель: смесь ацетонитрил/вода; от А=85%, В=15% до А=0%, В=100%; в.у.: 6.26-6.77 мин) с получением 150 мг (выход 44%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ [м.д.] = 1.59 (d, $J=7.07$ Гц, 3H), 1.96-2.07 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 3.75-3.95 (m, 4H), 5.17-5.24 (m, 1H), 5.37 (t, $J=7.20$ Гц, 1H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.64 (d, $J=1.26$ Гц, 1H), 7.95 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 9.13 (d, $J=7.58$ Гц, 1H).

Пример 26: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

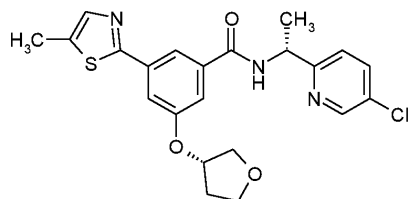


Промежуточное соединение 5C (230 мг, 0.75 ммоль), дигидрохлорид (1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этан-1-амин (239 мг, 0.9 ммоль), TEA (0.42 мл, 3.01 ммоль) и НАТУ (430 мг, 1.13 ммоль) растворяли в ДМФА (6.9 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Система: Labomatic Vario 2000, ВЭЖХ насос HD-3000; Колонка: Chromatex C18 10 мкм 125×30 мм; скорость потока: 150 мл/мин; растворитель: смесь ацетонитрил/вода; от А=70%, В=30% до А=0%, В=100%; в.у.: 6.46-7.42 мин) с получением 205 мг (выход 57%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ [м.д.] = 1.61 (d, $J=7.16$ Гц, 3H), 2.02 (d, $J=6.03$ Гц, 1H), 2.19-2.33 (т,

1H), 3.74-3.96 (т, 4H), 5.15-5.36 (т, 2H), 7.47-7.55 (т, 2H), 7.65 (d, J=1.13 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.09-9.20 (т, 3H).

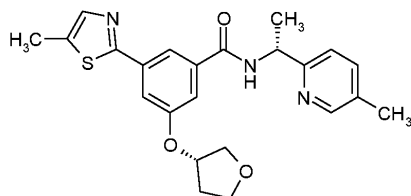
Пример 27: N-[(1R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид



Промежуточное соединение 5C (120 мг, 0.39 ммоль), гидрохлорид (1R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)этанамин (106 мг, 0.55 ммоль), TEA (0.16 мл, 1.18 ммоль) и НАТУ (164 мг, 0.43 ммоль) растворяли в ДМФА (4.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.22 мин) с получением 100 мг (выход 57%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.53 (d, J=7.10 Гц, 3H), 1.97-2.07 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), 3.76-3.95 (m, 4H), 5.14-5.26 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.36 Гц, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.65 (d, J=1.27 Гц, 1H), 7.91 (dd, J=8.62, 2.53 Гц, 1H), 7.96 (t, J=1.39 Гц, 1H), 8.58 (d, J=2.03 Гц, 1H), 9.08 (d, J=7.60 Гц, 1H).

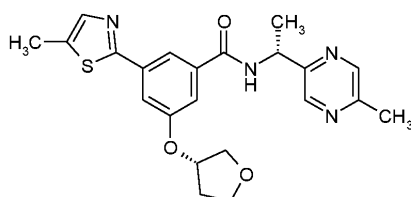
Пример 28: N-[(1R)-1-(5-метилпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид



Промежуточное соединение 5C (120 мг, 0.39 ммоль), гидрохлорид (1R)-1-(5-метилпиридин-2-ил)этанамин (95 мг, 0.55 ммоль), TEA (0.08 мл, 0.59 ммоль) и НАТУ (164 мг, 0.43 ммоль) растворяли в ДМФА (3.9 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 2, в.у.: 1.15 мин) с получением 93 мг (выход 56%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.50 (d, J=7.10 Гц, 3H), 1.96-2.07 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 4H), 3.75-3.95 (m, 4H), 5.12-5.24 (m, 2H), 7.30 (d, J=7.86 Гц, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.64 (d, J=1.27 Гц, 1H), 7.95 (t, J=1.39 Гц, 1H), 8.33-8.40 (m, 1H), 9.00 (d, J=7.86 Гц, 1H).

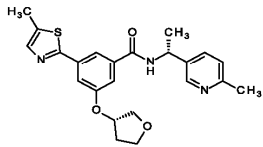
Пример 29: N-[(1R)-1-(5-метилпиперазин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид



Промежуточное соединение 5C (120 мг, 0.39 ммоль), дигидрохлорид ((1R)-1-(5-метилпиперазин-2-ил)этанамин (116 мг, 0.55 ммоль), TEA (0.16 мл, 1.18 ммоль) и НАТУ (164 мг, 0.43 ммоль) растворяли в ДМФА (4.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 2, в.у.: 1.04 мин) с получением 50 мг (выход 30%) указанного в заголовке соединения.

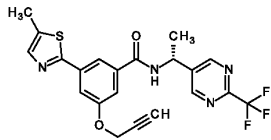
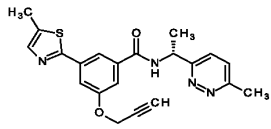
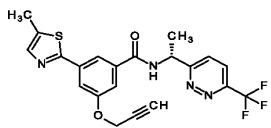
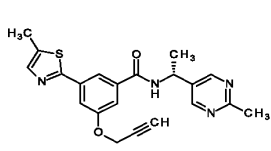
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.54 (d, J=7.10 Гц, 3H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.75-3.94 (m, 4H), 5.17-5.28 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.64 (d, J=1.27 Гц, 1H), 7.94 (t, J=1.52 Гц, 1H), 8.49 (d, J=1.01 Гц, 1H), 8.56 (d, J=1.27 Гц, 1H), 9.09 (d, J=7.35 Гц, 1H).

По аналогии с методикой, описанной для примера 7, следующий пример получали, используя подходящие карбоновую кислоту и амин в качестве исходных веществ.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
30		N-[(1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): δ [м.д.] = 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.84 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 2.3 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 1.2 Гц, 2H), 7.50 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.38 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.65 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 5.33 (p, J = 7.1 Гц, 1H), 5.05 (ddd, J = 5.9, 3.8, 2.0 Гц, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 3H), 3.92 (td, J = 8.4, 4.3 Гц, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 1.64 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 1.87 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 424.4 (M+H) ⁺ .

По аналогии с методикой, описанной для примера 1, следующие примеры получали, используя подходящие карбоновые кислоты и амины в качестве исходных веществ.

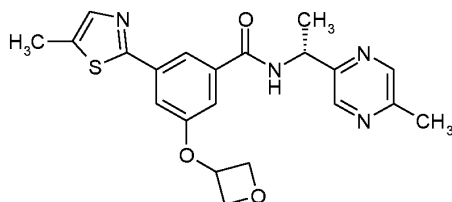
Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
31		N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.16 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 7.93 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.60 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.46 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 4.87 (d, J = 5.5 Гц, 2H), 4.74 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.54 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 2.47 (d, J = 1.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.51 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 379.1 (M+H) $^+$.
32		N-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.39 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.67 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 4.83 – 4.81 (m, 4H), 2.57 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 2.53 (d, J = 1.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.48 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 416.0 (M+H) $^+$.
33		N-[(1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.58 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.87 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.64 (dd, J = 8.0, 2.3 Гц, 1H), 7.59 (dd, J = 2.4, 1.4 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.49 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.59 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 5.32 (p, 1H), 4.78 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.55 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 2.52 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 1.63 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 1.99 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 392.1 (M+H) $^+$.
34		N-[(1R)-1-(5-метилпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, Бензол- d_6): δ [м.д.] = 8.53 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.50 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 5.43 (p, J = 6.9 Гц, 1H), 4.80 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.56 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 1.60 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.00 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 393.1 (M+H) $^+$.
35		N-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.56 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.65 (dd, J = 2.5, 1.5 Гц, 1H), 7.52 (dd, J = 2.4, 1.4 Гц, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.80 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 4.78 (d, J = 5.2 Гц, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.56 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.78 мин, МС (ESI-положит.) m/z = 379 (M+H) $^+$.

36		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 9.17 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.97 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.63 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.56 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 5.30 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 4.95 (d, J = 2.3 Гц, 2H), 3.62 (t, J = 2.3 Гц, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.54 мин, МС (ESI-положит.) m/z = 447 (M+H) ⁺ .
37		N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): δ [м.д.] = 7.93 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.65 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 5.46 (p, J = 6.9 Гц, 1H), 4.79 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.56 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 2.52 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 1.68 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.64 мин, МС (ESI-положит.) m/z = 437 (M+H) ⁺ .
38		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): δ [м.д.] = 7.93 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.63 (dd, J = 2.4, 1.4 Гц, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 5.60 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 4.78 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 2.56 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 2.52 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 1.76 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.18 мин, МС (ESI-положит.) m/z = 447 (M+H) ⁺ .
39		N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 9.06 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.95 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.62 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.54 (dd, J = 2.4, 1.4 Гц, 1H), 5.17 (p, J = 7.1 Гц, 1H), 4.94 (d, J = 2.3 Гц, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.62 (t, J = 2.3 Гц, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.55 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод А) В.у. = 1.17 мин, МС (ESI-положит.) m/z = 393.1 (M+H) ⁺ .

По аналогии с методикой, описанной для примера 7, следующие примеры получали, используя подходящие карбоновые кислоты и амины в качестве исходных веществ.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
40		3-(Бут-2-ин-1-илокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.94 (s, 2H), 7.90 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.58 (dd, J = 2.4, 1.4 Гц, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 6.66 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 5.36 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 4.74 (q, J = 2.3 Гц, 2H), 2.54 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 1.87 (t, J = 2.3 Гц, 3H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.478min, МС (ESI-положит.): m/z = 461.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
41		3-(Бут-2-ин-1-илокси)-N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 7.82 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.61 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 4.67 (d, J = 2.2 Гц, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.80 (t, J = 2.1 Гц, 3H), 1.72 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.11 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 413 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

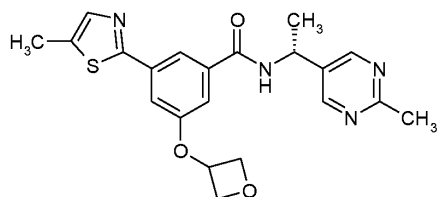
Пример 42: N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид



Промежуточное соединение 5F (81 мг, 0.28 ммоль), (1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этанамин (44 мг, 0.32 ммоль), DIPEA (144 мг, 1.11 ммоль) и NATU (148 мг, 0.39 ммоль) растворяли в ДМФА (3.7 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.00 мин) с получением 20 мг (выход 18%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.54 (d, J =7.07 Гц, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.55-4.63 (m, 2H), 4.95 (t, J =6.95 Гц, 2H), 5.23 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 7.37 (t, J =1.52 Гц, 2H), 7.65 (d, J =1.01 Гц, 1H), 7.98 (t, J =1.39 Гц, 1H), 8.49 (d, J =0.76 Гц, 1H), 8.56 (d, J =1.26 Гц, 1H), 9.10 (d, J =7.33 Гц, 1H).

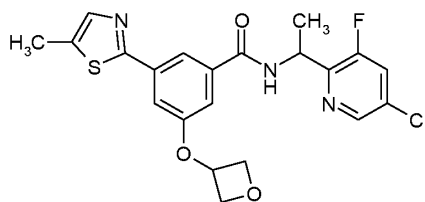
Пример 43: N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид



Промежуточное соединение 5F (73 мг, 0.25 ммоль), дигидрохлорид (1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этанамин (58 мг, 0.28 ммоль), DIPEA (0.17 мл, 1.0 ммоль) и NATU (133 мг, 0.35 ммоль) растворяли в ДМФА (3.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 0.93 мин) с получением 48 мг (выход 47%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.55 (d, J =7.10 Гц, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.55-4.62 (m, 2H), 4.91-4.99 (m, 2H), 5.16 (t, J =7.22 Гц, 1H), 5.41-5.50 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.65 (d, J =1.01 Гц, 1H), 7.95 (t, J =1.39 Гц, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.07 (d, J =7.35 Гц, 1H).

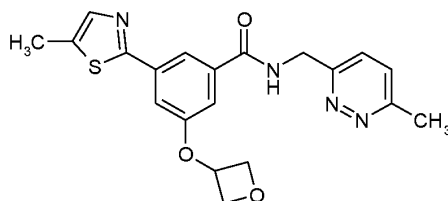
Пример 44: N-[1-(5-хлор-3-фторпиримидин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид



Промежуточное соединение 5F (74 мг, 0.25 ммоль), (+/-) 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этанамин (49 мг, 0.28 ммоль), DIPEA (131 мг, 1.02 ммоль) и HATU (136 мг, 0.36 ммоль) растворяли в ДМФА (3.4 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.24 мин) с получением 50 мг (выход 43%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.52 (d, $J=7.10$ Гц, 3H), 4.54-4.62 (m, 2H), 4.95 (t, $J=6.59$ Гц, 2H), 5.36-5.49 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.64 (d, $J=1.27$ Гц, 1H), 7.96 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 8.07 (dd, $J=9.89$, 2.03 Гц, 1H), 8.50 (d, $J=2.03$ Гц, 1H), 9.12 (d, $J=7.10$ Гц, 1H).

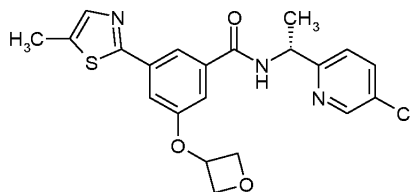
Пример 45: N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид



Промежуточное соединение 5F (73 мг, 0.25 ммоль), 1-(6-метилпиридазин-3-ил)метанамин (34 мг, 0.27 ммоль), DIPEA (129 мг, 1.0 ммоль) и HATU (133 мг, 0.35 ммоль) растворяли в ДМФА (3.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 0.87 мин) с получением 40 мг (выход 40%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 2.61 (s, 3H), 4.59 (dd, $J=7.86$, 4.82 Гц, 2H), 4.73 (d, $J=5.83$ Гц, 2H), 4.96 (t, $J=6.84$ Гц, 2H), 5.40-5.50 (m, 1H), 7.36 (dd, $J=2.28$, 1.52 Гц, 1H), 7.41 (dd, $J=2.53$, 1.52 Гц, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.65 (d, $J=1.27$ Гц, 1H), 8.01 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 9.41 (t, $J=5.96$ Гц, 1H).

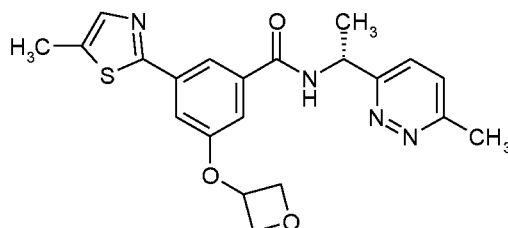
Пример 46: N-[(1R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид



Промежуточное соединение 5F (81 мг, 0.28 ммоль), гидрохлорид (1R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)этанамин (59 мг, 0.31 ммоль), DIPEA (144 мг, 1.11 ммоль) и HATU (148 мг, 0.39 ммоль) растворяли в ДМФА (3.7 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 2, в.у.: 1.17 мин) с получением 20 мг (выход 17%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.52 (d, $J=7.40$ Гц, 3H), 4.59 (ddd, $J=7.16$, 4.63, 2.66 Гц, 2H), 4.96 (t, $J=6.59$ Гц, 2H), 5.19 (t, $J=7.22$ Гц, 1H), 5.42-5.50 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.46 (d, $J=8.62$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=1.27$ Гц, 1H), 7.90 (dd, $J=8.62$, 2.53 Гц, 1H), 7.99 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 8.58 (d, $J=2.03$ Гц, 1H), 9.09 (d, $J=7.35$ Гц, 1H).

Пример 47: N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид

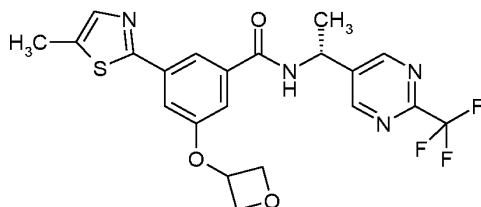


Промежуточное соединение 5F (72 мг, 0.25 ммоль), гидрохлорид (1R)-1-(6-метилпиридазин-3-

ил)этанамина (Промежуточное соединение XV, 47 мг, 0.27 ммоль), DIPEA (128 мг, 0.99 ммоль) и NATU (132 мг, 0.35 ммоль) растворяли в ДМФА (3.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 0.92 мин) с получением 30 мг (выход 30%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.59 (d, $J=7.10$ Гц, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.59 (ddd, $J=7.10$, 4.44, 2.91 Гц, 2H), 4.96 (t, $J=6.72$ Гц, 2H), 5.36 (t, $J=7.35$ Гц, 1H), 5.46 (t, $J=5.32$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J=1.52$ Гц, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.65 (d, $J=1.01$ Гц, 1H), 7.99 (t, $J=1.27$ Гц, 1H), 9.16 (d, $J=7.60$ Гц, 1H).

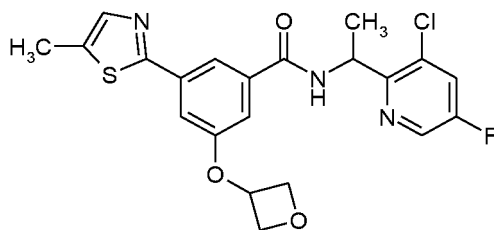
Пример 48: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид



Промежуточное соединение 5F (76 мг, 0.26 ммоль), промежуточное соединение VI (65 мг, 0.29 ммоль), DIPEA (135 мг, 1.04 ммоль) и NATU (139 мг, 0.36 ммоль) растворяли в ДМФА (3.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 80 мг (выход 65%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.61 (d, $J=7.10$ Гц, 3H), 4.54-4.62 (m, 2H), 4.96 (t, $J=6.59$ Гц, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.46 (t, $J=4.94$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J=1.01$ Гц, 2H), 7.65 (d, $J=1.01$ Гц, 1H), 7.96 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.18 (d, $J=7.10$ Гц, 1H).

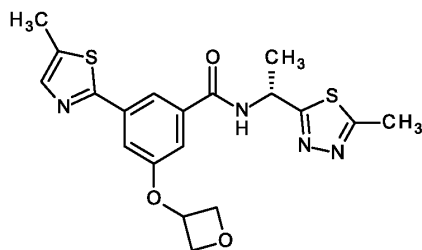
Пример 49: N-[1-(3-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид



Промежуточное соединение 5F (79 мг, 0.27 ммоль), (+/-) 1-(3-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)этанамин (52 мг, 0.30 ммоль), DIPEA (140 мг, 1.08 ммоль) и NATU (144 мг, 0.38 ммоль) растворяли в ДМФА (3.6 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.24 мин) с получением 60 мг (выход 50%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.49 (d, $J=7.07$ Гц, 3H), 4.54-4.62 (m, 2H), 4.95 (t, $J=6.82$ Гц, 2H), 5.41-5.48 (m, 1H), 5.53 (t, $J=7.07$ Гц, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.64 (d, $J=1.26$ Гц, 1H), 7.97 (t, $J=1.52$ Гц, 1H), 8.09 (dd, $J=8.59$, 2.53 Гц, 1H), 8.58 (d, $J=2.78$ Гц, 1H), 9.09 (d, $J=7.07$ Гц, 1H).

Пример 50: N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид



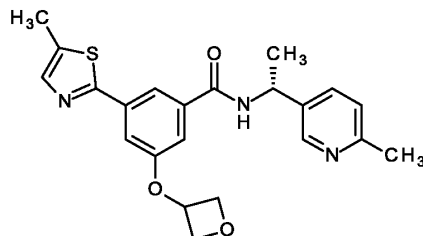
3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензойную кислоту (58.3 мг, 0.2 ммоль), гидрохлорид (1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этанамина (43 мг, 0.24 ммоль) и DIPEA (0.174 мл, 1.0 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл). Добавляли ТЗР (0.23 мл, 0.4 ммоль, 50%-ный раствор в EtOAc) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали 2 М раствором NaOH (2 мл) и водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ (2×2 мл). Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ на силикагеле (элюент: смесь гептан-ацетон, от 0 до 1:1) с получением 44.7 мг (выход 54%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, chloroform-d): δ [м.д.] = 7.87 (t, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.40 (dd,

$J=2.4, 1.4$ Гц, 1H), 7.22 (dd, $J=2.3, 1.5$ Гц, 1H), 7.08 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 5.68 (p, $J=7.0$ Гц, 1H), 5.33 (p, $J=5.5$ Гц, 1H), 5.06-5.01 (m, 2H), 4.78 (dd, $J=7.4, 5.4$ Гц, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.53 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 1.79 (d, $J=6.9$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.61 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=417$ (M+H)⁺.

Пример 51: N-[(1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид



3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензойную кислоту (210 мг, 0.72 ммоль), (1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этанамин (37 мг, 0.27 ммоль), DIPEA (191 мкл, 1.1 ммоль) и HATU (125 мг, 0.33 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (1 мл), промывали водой (1 мл), сушили (над Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Сырое вещество дважды очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 16.8 мг (выход 6%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] = 8.55 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.83 (t, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.59 (dd, $J=8.0, 2.4$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.36 (dd, $J=2.4, 1.4$ Гц, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 6.48 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 5.36-5.26 (m, 2H), 5.02 (t, $J=7.0$ Гц, 2H), 4.76 (t, $J=5.8$ Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.53 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 1.63 (d, $J=7.0$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=1.76 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=409$ (M+H)⁺.

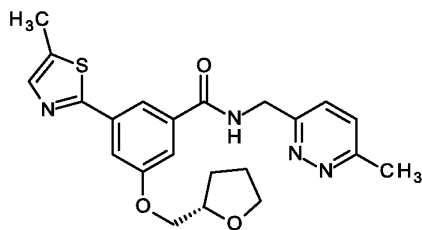
По аналогии с методикой, описанной для примера 1, следующий пример получали, используя подходящие карбоновую кислоту и амин в качестве исходных веществ.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
52		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-[(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): δ [м.д.] = 7.91 (t, $J = 1.3$ Гц, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.66 (t, $J = 5.2$ Гц, 1H), 7.50 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 7.39 (dd, $J = 2.3, 1.4$ Гц, 1H), 7.23 (dd, $J = 2.3, 1.5$ Гц, 1H), 5.32 (p, $J = 5.5$ Гц, 1H), 5.06 – 4.99 (m, 4H), 4.77 (dd, $J = 7.7, 5.1$ Гц, 2H), 2.52 (d, $J = 1.0$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.97, МС (ESI-положит.) $m/z = 451$ (M+H) ⁺ .

По аналогии с методикой, описанной для примера 7, следующий пример получали, используя подходящие карбоновую кислоту и амин в качестве исходных веществ.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
53		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пропил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): δ [м.д.] = 8.91 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 7.38 (dd, $J = 2.3, 1.4$ Гц, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 6.9$ Гц, 1H), 5.31 (p, $J = 5.5$ Гц, 1H), 5.09 (q, $J = 7.1$ Гц, 1H), 5.05 – 5.00 (m, 2H), 4.77 (dd, $J = 7.4, 5.2$ Гц, 2H), 2.54 (d, $J = 1.0$ Гц, 3H), 2.12 – 1.97 (m, 2H), 1.08 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.48 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 479$ (M+H) ⁺ .

Пример 54: N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид

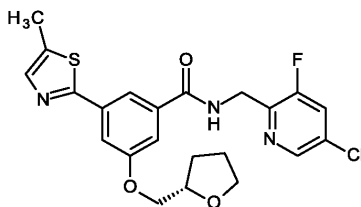


Смесь 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензойной кислоты (100 мг, 0.313 ммоль), (6-метилпиридазин-3-ил)метанамина (46 мг, 0.376 ммоль), НАТУ (142 мг, 0.376 ммоль) и DIPEA (60 мг, 0.47 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали при КТ в течение 4 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование 100% EtOAc с последующим элюированием смесями 1-6% MeOH в ДХМ) с получением 110 мг (выход 79%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белой смолы.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 7.89 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.31 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 4.89 (d, $J=5.3$ Гц, 2H), 4.29 (qd, $J=6.8, 4.3$ Гц, 1H), 4.04 (h, $J=5.8$ Гц, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.50 (d, $J=0.9$ Гц, 3H), 2.07 (dtd, $J=12.4, 7.6, 5.5$ Гц, 1H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.76 (dq, $J=12.2, 7.0$ Гц, 1H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.53 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=424$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 55: N-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид

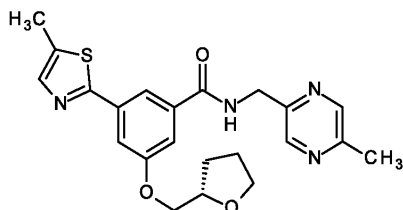


Смесь 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензойной кислоты (100 мг, 0.313 ммоль), гидрохлорида (5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метанамина (74 мг, 0.376 ммоль), НАТУ (143 мг, 0.376 ммоль) и DIPEA (101 мг, 0.783 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 95.2 мг (выход 64%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 8.39 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 7.92 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.63 (dd, $J=2.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.56-7.41 (m, 4H), 4.81 (dd, $J=4.7, 1.7$ Гц, 2H), 4.32 (qd, $J=7.0, 3.9$ Гц, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.95 (dt, $J=8.2, 6.7$ Гц, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 2.53 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.77 (ddt, $J=12.2, 8.4, 7.1$ Гц, 1H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.53min, МС (ESI-положит.): $m/z=461$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 56: N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид

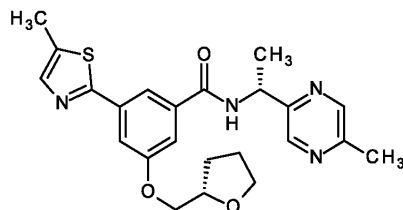


К перемешиваемому раствору 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензойной кислоты (49 мг, 0.15 ммоль), гидрохлорида 1-(5-метилпиразин-2-ил)метанамина (26.9 мг, 0.169 ммоль), DIPEA (0.107 мкл, 0.614 ммоль) и DMAP (3.7 мг, 0.03 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли НАТУ (70.0 мг, 0.184 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и водный слой повторно экстрагировали дополнительным ДХМ (2×3 мл). Объединенную органику сушили (над MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 39.8 мг (выход 61%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного стеклоподобного вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 8.55 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.61 (dd, $J=2.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.47 (dd, $J=2.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 4.77 (d, $J=5.2$ Гц, 2H), 4.31 (qd, $J=6.9, 3.9$ Гц, 1H), 4.11 (dd, $J=9.7, 3.9$ Гц, 1H), 4.06 (dd, $J=9.7, 6.5$ Гц, 1H), 3.95 (dt, $J=8.2, 6.7$ Гц, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.52 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 1H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.79 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=425.1$ ($M+H$)⁺.

Пример 57: N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид

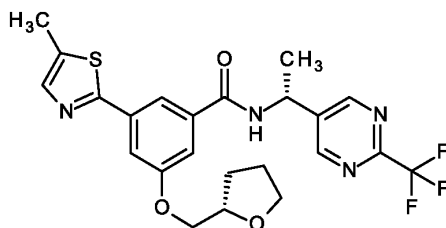


К перемешиваемому раствору 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензойной кислоты (49 мг, 0.15 ммоль), гидрохлорида (1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этанамин (29.3 мг, 0.169 ммоль), DIPEA (0.107 мл, 0.614 ммоль) и DMAP (3.7 мг, 0.03 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли НАТУ (70.0 мг, 0.184 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и водный слой повторно экстрагировали дополнительным ДХМ (2×3 мл). Объединенную органику сушили (над $MgSO_4$) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 29.7 мг (выход 44%) указанного в заголовке соединения в виде оранжевого стеклоподобного вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ [м.д.] 8.53 (d, J=1.3 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (dd, J=2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.52 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.45 (dd, J=2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.31 (d, J=1.1 Гц, 1H), 5.42 (p, J=6.9 Гц, 1H), 4.31 (qd, J=7.0, 3.9 Гц, 1H), 4.10 (dd, J=9.7, 3.8 Гц, 1H), 4.05 (dd, J=9.7, 6.6 Гц, 1H), 3.95 (dt, J=8.3, 6.7 Гц, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.53 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.09 (dtd, J=12.4, 7.7, 7.2, 5.5 Гц, 1H), 1.97 (tq, J=15.8, 6.0, 5.2 Гц, 2H), 1.76 (ddd, J=15.6, 12.3, 7.1 Гц, 1H), 1.60 (d, J=6.8 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.96 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=439.1$ ($M+H$)⁺.

Пример 58: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

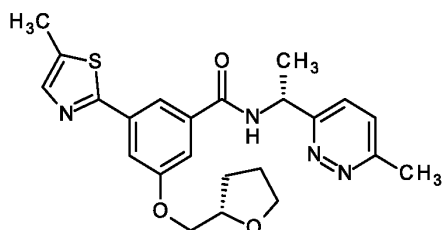


К перемешиваемому раствору 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензойной кислоты (49 мг, 0.15 ммоль), промежуточного соединения VI (38.4 мг, 0.169 ммоль), DIPEA (0.107 мл, 0.614 ммоль) и DMAP (3.7 мг, 0.03 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли НАТУ (70.0 мг, 0.184 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и водный слой повторно экстрагировали дополнительным ДХМ (2×3 мл). Объединенную органику сушили (над $MgSO_4$) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А). Вещество дополнительно очищали с помощью растирания с ацетонитрилом с получением 17.5 мг (выход 23%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.56 (dd, J=2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.52 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=2.3, 1.5 Гц, 1H), 6.71 (d, J=6.6 Гц, 1H), 5.35 (p, J=7.0 Гц, 1H), 4.30 (qd, J=7.0, 3.7 Гц, 1H), 4.09 (dd, J=9.7, 3.7 Гц, 1H), 4.02 (dd, J=9.7, 6.6 Гц, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.53 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.09 (dtd, J=12.3, 7.6, 7.2, 5.4 Гц, 1H), 1.97 (qt, J=12.1, 5.8 Гц, 2H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.72 (d, J=7.2 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.59 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=493.1$ ($M+H$)⁺.

Пример 59: N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид



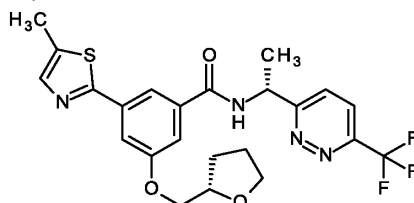
К перемешиваемому раствору 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензойной кислоты (49 мг, 0.15 ммоль), гидрохлорида (1R)-1-(6-метилпиридазин-3-

ил)этанамин (29.3 мг, 0.169 ммоль), DIPEA (0.107 мкл, 0.614 ммоль) и DMAP (3.7 мг, 0.03 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли НАТУ (70.0 мг, 0.184 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и водный слой повторно экстрагировали дополнительным ДХМ (2×3 мл). Объединенную органику сушили (над MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А). Вещество дополнительно очищали с помощью растирания с ацетонитрилом с получением 31.9 мг (выход 47%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, $7=7.2$ Гц, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.51 (d, $7=1.0$ Гц, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.40 (d, $7=8.6$ Гц, 1H), 7.33 (d, $7=8.6$ Гц, 1H), 5.46 (p, $7=6.9$ Гц, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.08 (qd, $J=9.7, 5.2$ Гц, 2H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.52 (d, $7=0.8$ Гц, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.97 (qt, $7=12.3, 6.7$ Гц, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.68 (d, $J=6.8$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.67 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=439.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 60: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид

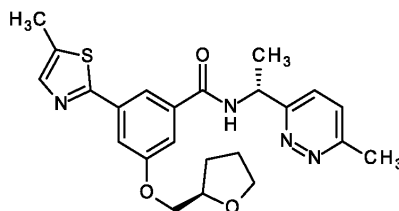


К перемешиваемому раствору 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензойной кислоты (50 мг, 0.157 ммоль), гидрохлорида (1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этанамин (39 мг, 0.171 ммоль) и DIPEA (109 мкл, 0.626 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли НАТУ (71 мг, 0.187 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли ДХМ (1 мл) и промывали водой (2×2 мл). Водную фазу повторно экстрагировали ДХМ (2 мл) и объединенную органику сушили (над Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 34.7 мг (выход 45%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.67 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.53 (dd, $J=2.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 5.53 (p, $J=7.0$ Гц, 1H), 4.23 (qd, $J=6.9, 4.0$ Гц, 1H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 2.45 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 4H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.50 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=493.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 61: N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид

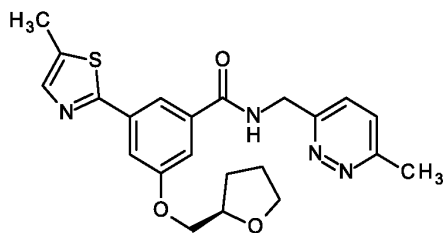


К раствору 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензойной кислоты (40 мг, 0.125 ммоль), гидрохлорида (1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этанамин (29 мг, 0.167 ммоль) и DIPEA (87 мкл, 0.499 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли НАТУ (60 мг, 0.158 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ, затем разбавляли ДХМ (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой повторно экстрагировали ДХМ (10 мл) и объединенные органические слои сушили (над Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 45 мг (выход 78%) указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.39 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.31 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 5.49-5.40 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.66 (d, $J=6.9$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.66 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=439.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 62: N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид

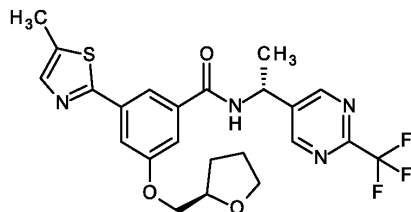


К раствору 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[[(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метокси]бензойной кислоты (40 мг, 0.125 ммоль), 1-(6-метилпиридазин-3-ил)метанамина (25 мг, 0.203 ммоль) и DIPEA (87 мкл, 0.499 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HATU (60 мг, 0.158 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ, затем разбавляли ДХМ (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой повторно экстрагировали ДХМ (10 мл) и объединенные органические слои сушили (над Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 44 мг (выход 79%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 7.89 (s, 1H), 7.71 (t, $J=5.0$ Гц, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.31 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 4.90 (d, $J=5.3$ Гц, 2H), 4.34-4.23 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.55 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=425.2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 63: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид

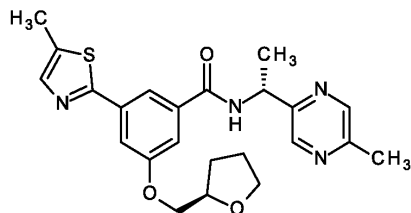


К раствору 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[[(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метокси]бензойной кислоты (40 мг, 0.125 ммоль), промежуточного соединения VI (33 мг, 0.190 ммоль) и DIPEA (87 мкл, 0.499 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HATU (60 мг, 0.158 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ, затем разбавляли ДХМ (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой повторно экстрагировали ДХМ (10 мл) и объединенные органические слои сушили (над Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 42 мг (выход 65%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.40-5.27 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 4.07-3.90 (m, 3H), 3.90-3.81 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, $J=13$, 6.6 Гц, 2H), 1.76-1.64 (m, 4H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.60 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=493.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 64: N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид



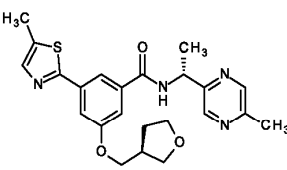
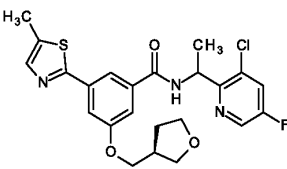
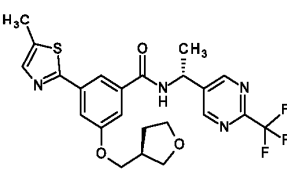
К раствору 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[[(2R)-тетрагидрофуран-2-ил]метокси]бензойной кислоты (40 мг, 0.125 ммоль), гидрохлорида (1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этанамин (33 мг, 0.190 ммоль) и DIPEA (87 мкл, 0.499 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HATU (60 мг, 0.158 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ, затем разбавляли ДХМ (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой повторно экстрагировали ДХМ (10 мл) и объединенные органические слои сушили (над Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 49 мг (выход 85%) указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.30 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 5.42 (p, $J=6.9$ Гц, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.59 (d, $J=6.8$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.03 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=439.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

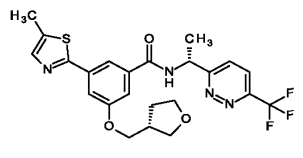
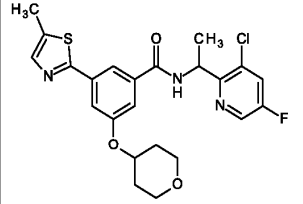
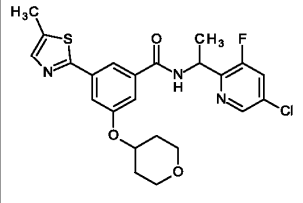
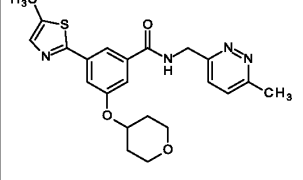
По аналогии с методикой, описанной для примера 1, следующие примеры получали, используя подходящие карбоновые кислоты и амины в качестве исходных веществ.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
65		N-[1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.38 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.89 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.58 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.9, 2.0 Гц, 1H), 7.42 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 5.66 (p, J = 6.7 Гц, 1H), 4.06 (ddd, J = 9.0, 6.4, 2.7 Гц, 1H), 4.00 (td, J = 8.9, 8.4, 3.7 Гц, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 2H), 3.83 – 3.77 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 8.1, 5.4 Гц, 1H), 2.77 (dt, J = 14.1, 7.5 Гц, 1H), 2.54 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.13 (dtd, J = 13.4, 8.1, 5.6 Гц, 1H), 1.76 (td, J = 12.7, 6.9 Гц, 1H), 1.56 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.79 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 476.1 (M+H) $^+$.
66		N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 7.92 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 4.95 (d, J = 5.2 Гц, 2H), 4.08 (dd, J = 8.9, 6.5 Гц, 1H), 4.05 – 4.00 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 2H), 3.86 – 3.79 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 8.9, 5.4 Гц, 1H), 2.83 – 2.77 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.55 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.78 (td, J = 12.7, 6.9 Гц, 1H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.50 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 425.1 (M+H) $^+$.
67		N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.56 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.88 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.58 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.78 (d, J = 5.2 Гц, 2H), 4.06 (dd, J = 9.0, 6.4 Гц, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.85 – 3.76 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 8.9, 5.3 Гц, 1H), 2.77 (dt, J = 14.3, 7.5 Гц, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 1.75 (td, J = 12.7, 6.9 Гц, 1H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.77 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 425.1 (M+H) $^+$.

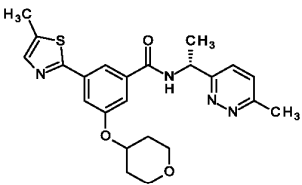
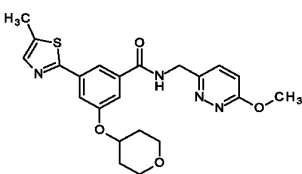
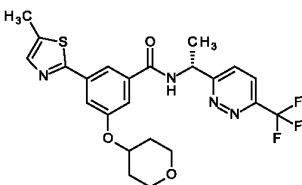
68		N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.56 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 5.46 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 4.08 (dd, J = 9.0, 6.4 Гц, 1H), 4.02 (dd, J = 10.3, 6.6 Гц, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 3.82 (q, J = 7.8 Гц, 1H), 3.74 (dd, J = 8.9, 5.3 Гц, 1H), 2.79 (dt, J = 14.6, 7.6 Гц, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.56 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.15 (dtd, J = 13.6, 8.2, 5.6 Гц, 1H), 1.78 (td, J = 12.7, 6.9 Гц, 1H), 1.63 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.99 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 439.2 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
69		N-[1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.39 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.88 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.58 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 5.76 (p, J = 6.8 Гц, 1H), 4.06 (ddd, J = 9.4, 6.4, 3.1 Гц, 1H), 4.00 (td, J = 8.9, 8.4, 4.3 Гц, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 2H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 7.8, 5.3 Гц, 1H), 2.77 (dt, J = 14.3, 7.3 Гц, 1H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.13 (dtd, J = 13.4, 8.2, 5.7 Гц, 1H), 1.76 (dq, J = 12.7, 6.8 Гц, 1H), 1.54 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.79 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 476.1 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
70		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.91 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.34 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 3.99 (dd, J = 8.6, 6.6 Гц, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 3H), 3.77 (q, J = 7.8 Гц, 1H), 3.68 (dd, J = 8.9, 5.2 Гц, 1H), 2.73 (dt, J = 14.0, 7.4 Гц, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.10 (dtd, J = 13.6, 8.1, 5.6 Гц, 1H), 1.72 (dd, J = 13.0, 7.1 Гц, 1H), 1.68 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.55 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 493.1 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

71		N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): δ [м.д.] = 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 5.47 (p, J = 6.9 Гц, 1H), 4.08 – 3.86 (m, 4H), 3.80 (q, J = 7.8 Гц, 1H), 3.71 (dd, J = 8.9, 5.4 Гц, 1H), 2.74 (s, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.13 (dtd, J = 13.5, 8.1, 5.6 Гц, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 4H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.55 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 439 (M+H) ⁺ .
72		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): δ [м.д.] = 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.58 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 1.1 Гц, 2H), 7.48 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 5.61 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 4.07 – 3.86 (m, 4H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 8.9, 5.3 Гц, 1H), 2.76 (dq, J = 13.6, 6.9, 6.5 Гц, 1H), 2.53 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 4H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.46 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 493.1 (M+H) ⁺ .
73		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): δ [м.д.] = 8.93 (s, 2H), 7.85 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 6.75 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.36 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 4.06 – 3.85 (m, 4H), 3.79 (q, J = 7.8 Гц, 1H), 3.70 (dd, J = 8.9, 5.2 Гц, 1H), 2.75 (hept, J = 6.1 Гц, 1H), 2.53 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.12 (dtd, J = 13.4, 8.1, 5.5 Гц, 1H), 1.84 (d, J = 7.2 Гц, 0H), 1.79 – 1.68 (m, 4H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.34 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 493 (M+H) ⁺ .
74		N-[(1R)-1-(5-метилпиридазин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): δ [м.д.] = 8.53 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 5.43 (p, J = 6.9 Гц, 1H), 4.09 – 3.86 (m, 4H), 3.79 (q, J = 7.8 Гц, 1H), 3.71 (dd, J = 8.9, 5.3 Гц, 1H), 2.76 (hept, J = 6.4 Гц, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.12 (dtd, J = 13.5, 8.1, 5.6 Гц, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.95 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 439 (M+H) ⁺ .

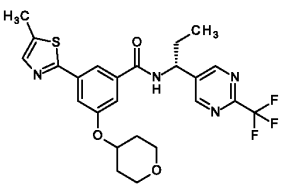
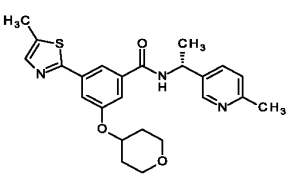
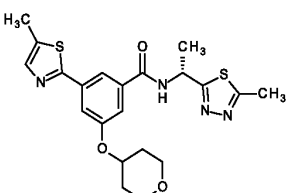
75		N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 7.96 (t, J = 5.0 Гц, 1H), 7.94 – 7.92 (m, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.53 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.49 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 4.96 (d, J = 5.2 Гц, 2H), 4.12 – 3.88 (m, 4H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 8.9, 5.4 Гц, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 4H), 2.54 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.60 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 425 (M+H) ⁺ .
76		N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.56 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.30 (t, J = 5.1 Гц, 1H), 4.77 (d, J = 5.1 Гц, 2H), 4.08 – 3.86 (m, 4H), 3.83 – 3.75 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 8.9, 5.3 Гц, 1H), 2.76 (hept, J = 6.2 Гц, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.12 (dtd, J = 13.3, 8.1, 5.6 Гц, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 1H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.81 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 425 (M+H) ⁺ .
77		N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.02 – 7.96 (m, 2H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 5.50 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 4.10 – 3.86 (m, 4H), 3.80 (q, J = 7.8 Гц, 1H), 3.71 (dd, J = 8.9, 5.4 Гц, 1H), 2.81 – 2.72 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.13 (dtd, J = 13.6, 8.1, 5.6 Гц, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 4H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.70 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 439 (M+H) ⁺ .
78		N-[1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.39 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 3H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 5.66 (p, J = 6.9 Гц, 1H), 4.10 – 3.87 (m, 4H), 3.80 (q, J = 7.8 Гц, 1H), 3.72 (dd, J = 8.8, 5.3 Гц, 1H), 2.77 (hept, J = 6.2 Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.13 (dtd, J = 13.4, 8.1, 5.6 Гц, 1H), 1.76 (dq, J = 12.8, 7.0 Гц, 1H), 1.56 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.55 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 476 (M+H) ⁺ .

79		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 3H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 5.60 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 4.07 – 3.86 (m, 4H), 3.79 (q, J = 7.8 Гц, 1H), 3.70 (dd, J = 8.9, 5.3 Гц, 1H), 2.75 (hept, J = 6.5 Гц, 1H), 2.52 (d, J = 0.9 Гц, 3H), 2.12 (dtd, J = 13.4, 8.1, 5.6 Гц, 1H), 1.77 – 1.69 (m, 4H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.46 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 493.1(M+H) $^+$.
80		N-[1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.39 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 5.81 – 5.71 (m, 1H), 4.70 – 4.61 (m, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 2H), 3.64 – 3.55 (m, 2H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.7 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.77 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 476.1 (M+H) $^+$.
81		N-[1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.38 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 5.71 – 5.61 (m, 1H), 4.70 – 4.61 (m, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 2H), 3.64 – 3.55 (m, 2H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.78 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 476.1 (M+H) $^+$.
82		N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 4.91 (d, J = 5.2 Гц, 2H), 4.69 – 4.61 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.52 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.48 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 425.2 (M+H) $^+$.

83		N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.58 – 8.54 (m, 1H), 8.44 – 8.40 (m, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 4.77 (d, J = 5.2 Гц, 2H), 4.69 – 4.60 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.64 – 3.55 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2727 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 425.1 (M+H) $^+$.
84		N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.56 – 8.51 (m, 1H), 8.44 – 8.39 (m, 1H), 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 5.48 – 5.38 (m, 1H), 4.69 – 4.60 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.64 – 3.55 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.11 – 2.02 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.60 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.97 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 439.2 (M+H) $^+$.
85		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]этил]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.93 (s, 2H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 6.65 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 1H), 4.68 – 4.59 (m, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 2H), 3.64 – 3.55 (m, 2H), 2.54 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.72 (d, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.52 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 493.1 (M+H) $^+$.
86		N-[(1R)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.22 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 7.54 – 7.52 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 6.38 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.35 – 5.26 (m, 1H), 4.64 (dt, J = 7.8, 3.8 Гц, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.60 (t, J = 8.6 Гц, 2H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.04 (s, 2H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 1.62 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.27 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 454.1 (M+H) $^+$.

87		N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 7.87 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.45 – 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 5.45 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.65 (dt, J = 8.0, 4.0 Гц, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 2H), 3.61 (ddt, J = 8.8, 5.5, 2.8 Гц, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.07 (d, J = 28.7 Гц, 2H), 1.82 (ddt, J = 12.6, 8.0, 4.1 Гц, 2H), 1.68 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.61 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 439.2 (M+H) $^+$.
88		N-[(6-метоксипиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 7.87 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.01 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 4.86 (d, J = 5.1 Гц, 2H), 4.66 (dq, J = 7.6, 3.8 Гц, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.05 – 3.96 (m, 2H), 3.61 (ddd, J = 11.6, 8.2, 3.2 Гц, 2H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 2H), 1.82 (dtd, J = 12.0, 8.1, 3.8 Гц, 2H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.82 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 441.1 (M+H) $^+$.
89		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.59 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.54 (t, J = 2.4 Гц, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 5.60 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 4.64 (tt, J = 7.8, 3.8 Гц, 1H), 3.98 (dq, J = 9.9, 5.4, 4.9 Гц, 2H), 3.60 (ddt, J = 11.6, 6.2, 2.6 Гц, 2H), 2.54 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.09 – 2.01 (m, 2H), 1.79 (dd, J = 28.1, 5.6 Гц, 5H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.44 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 492.0 (M+H) $^+$.

По аналогии с методикой, описанной для примера 7 следующие примеры получали, используя подходящие карбоновые кислоты и амины в качестве исходных веществ.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
90		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пропил}бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.91 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 6.61 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 5.10 (q, J = 7.2 Гц, 1H), 4.63 (tt, J = 8.0, 3.8 Гц, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 3.63 – 3.56 (m, 2H), 2.54 (d, J = 0.9 Гц, 3H), 2.10 – 1.97 (m, 4H), 1.81 (s, 2H), 1.08 (t, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.74 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 507.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
91		N-[(1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.56 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.79 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 2.4 Гц, 1H), 7.53 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.43 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 5.32 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 4.64 (tt, J = 7.9, 3.8 Гц, 1H), 3.98 (dt, J = 10.4, 4.5 Гц, 2H), 3.64 – 3.55 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.81 (ddq, J = 12.8, 8.4, 4.0 Гц, 2H), 1.63 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.18 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 438.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
92		N-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 7.83 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.59 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.69 (p, J = 6.9 Гц, 1H), 4.65 (dt, J = 8.0, 4.1 Гц, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 3.61 (ddd, J = 11.7, 8.4, 3.2 Гц, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.86 – 1.81 (m, 2H), 1.80 (d, J = 6.9 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) 99% @ В.у. = 2.87 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 445.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

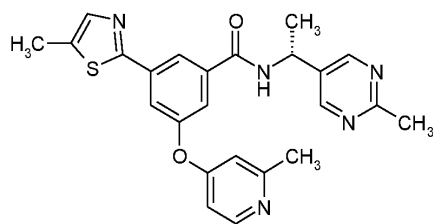
По аналогии с методикой, описанной для примера 1, следующие примеры получали, используя подходящие карбоновые кислоты и амины в качестве исходных веществ.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
93		N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 7.95 – 7.91 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.50 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.45 (dd, J = 2.3, 1.4 Гц, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 4.93 (d, J = 5.1 Гц, 2H), 4.05 – 3.99 (m, 2H), 3.92 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 3.45 (td, J = 11.9, 2.0 Гц, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.51 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.81 – 1.73 (m, 2H), 1.46 (ddd, J = 12.1, 4.5 Гц, 2H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.69 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 439.2 (M+H) $^+$.
94		N-[(1R)-1-(5-метилпиридазин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.54 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 5.43 (p, J = 6.9 Гц, 1H), 4.02 (dd, J = 11.4, 3.0 Гц, 2H), 3.92 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 3.45 (td, J = 11.8, 2.0 Гц, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.77 (d, J = 12.5 Гц, 2H), 1.61 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 1.48 (qd, J = 12.1, 4.5 Гц, 2H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.18 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 453.2 (M+H) $^+$.
95		N-[1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.38 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.55 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.47 (dd, J = 8.9, 2.0 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 5.66 (p, J = 6.7 Гц, 1H), 4.03 (dd, J = 11.4, 3.1 Гц, 2H), 3.94 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 3.45 (td, J = 11.8, 2.0 Гц, 2H), 2.54 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.48 (qd, J = 12.2, 4.7 Гц, 2H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.73 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 507 (M+H) $^+$.
96		N-[1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.39 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.88 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 5.75 (p, J = 6.7 Гц, 1H), 4.02 (dd, J = 11.4, 3.1 Гц, 2H), 3.93 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 3.45 (td, J = 11.8, 2.0 Гц, 2H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.09 (tdd, J = 15.6, 6.8, 3.6 Гц, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.7 Гц, 5H), 1.52 – 1.43 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.97 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 490.1 (M+H) $^+$.

97		N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): δ [м.д.] = 8.56 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 4.77 (d, J = 5.2 Гц, 2H), 4.06 – 4.00 (m, 2H), 3.93 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 3.45 (td, J = 11.9, 2.0 Гц, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.48 (ddd, J = 12.1, 4.5 Гц, 2H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.96 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 439.2 (M+H) ⁺ .
98		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси) -N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): δ [м.д.] = 8.93 (s, 2H), 7.86 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.50 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.38 (dd, J = 2.3, 1.6 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.36 (p, J = 7.1 Гц, 1H), 4.02 (dd, J = 11.3, 3.1 Гц, 2H), 3.90 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 3.45 (td, J = 11.8, 2.0 Гц, 2H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.79 – 1.73 (m, 2H), 1.71 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.47 (q, J = 12.2, 4.6 Гц, 2H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.72 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 507.1 (M+H) ⁺ .
99		N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): δ [м.д.] = 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 5.50 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 4.02 (dd, J = 11.3, 3.4 Гц, 2H), 3.93 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 3.45 (td, J = 11.8, 1.7 Гц, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 5H), 1.47 (q, J = 12.2, 4.4 Гц, 2H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.84 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 453 (M+H) ⁺ .
100		N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-[(2-метилпиридин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): δ [м.д.] = 8.38 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 8.18 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 6.75 – 6.68 (m, 2H), 5.45 (p, J = 6.8 Гц, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.53 (d, J = 0.9 Гц, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 2.87 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 446 (M+H) ⁺ .

101		N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-[(2-метилпиридин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.38 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 8.18 (t, J = 1.5 Гц, 1H), 7.79 – 7.76 (m, 1H), 7.73 (t, J = 4.6 Гц, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 6.75 – 6.69 (m, 2H), 4.91 (d, J = 5.1 Гц, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.52 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 2.80 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 432.1 (M+H) $^+$.
102		N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[(2-метилпиридин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.56 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 8.18 (t, J = 1.5 Гц, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 6.79 – 6.72 (m, 2H), 5.45 (p, J = 6.9 Гц, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.56 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.00 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 446.1 (M+H) $^+$.
103		3-[(2-Метилпиридин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.94 (s, 2H), 8.39 (d, J = 5.7 Гц, 1H), 8.13 (t, J = 1.5 Гц, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 6.73 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 6.71 (dd, J = 5.6, 2.3 Гц, 1H), 6.65 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 5.37 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 2.54 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.28 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 500.1 (M+H) $^+$.
104		N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-[(2-метилпиридин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.56 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 8.17 (t, J = 1.5 Гц, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.73 (dt, J = 8.1, 2.3 Гц, 2H), 4.78 (d, J = 5.1 Гц, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.54 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.52 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 2.90 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 432.1 (M+H) $^+$.
105		3-[(2-Метилпиридин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.38 (dd, J = 5.3, 0.9 Гц, 1H), 8.17 (t, J = 1.5 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.69 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 2H), 5.60 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 2.56 – 2.51 (m, 6H), 1.93 (d, J = 7.1 Гц, 0H), 1.76 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.16 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 499.0 (M+H) $^+$.

Пример 106: 3-[(2-метилпиридин-4-ил)окси]-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид



3-Бром-5-[(2-метилпиридин-4-ил)окси] бензойная кислота.

Промежуточное соединение 1 (2.3 г, 9.95 ммоль), 4-бром-2-метилпиридин (2.05 г, 11.95 ммоль) и Cs_2CO_3 (19.5 г, 59.7 ммоль) в ДМФА (150 мл) перемешивали при 120°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 1.1 г (выход 36%) указанного в заголовке соединения.

3-Бром-5-[(2-метилпиридин-4-ил)окси]-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]бензамид.

3-Бром-5-[(2-метилпиридин-4-ил)окси]бензойную кислоту (273 мг, 0.89 ммоль), дигидрохлорид (1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этанамин (205 мг, 0.97 ммоль), DIPEA (0.76 мл, 4.4 ммоль) и HATU (371 мг, 0.97 ммоль) растворяли в ДМФА. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Добавляли дополнительные количества дигидрохлорида (1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этанамин (205 мг, 0.97 ммоль), DIPEA (0.76 мл, 4.4 ммоль) и HATU (371 мг, 0.97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.52 (d, $J=7.07$ Гц, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 5.13 (s, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 6.87 (d, $J=2.53$ Гц, 1H), 7.63 (t, $J=1.39$ Гц, 2H), 7.99 (t, $J=1.64$ Гц, 1H), 8.36 (d, $J=5.56$ Гц, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.03 (d, $J=7.33$ Гц, 1H).

(3-[(2-Метилпиридин-4-ил)окси]-5-{[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]карбамоил} фенил)-бороновая кислота.

3-Бром-5-[(2-метилпиридин-4-ил)окси]-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]бензамид (0.97 г, чистота 77%, 1.75 ммоль), бис-(пинаколато)диборан (1.11 г, 4.37 ммоль) и ацетат калия (0.58 г, 5.94 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане. Добавляли $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (80 мг, 0.1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 96 мг (выход 14%) указанного в заголовке соединения.

3-[(2-Метилпиридин-4-ил)окси]-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид.

(3-[(2-Метилпиридин-4-ил)окси]-5-{[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]карбамоил} фенил)бороновую кислоту (96 мг, 0.24 ммоль) и 2-бром-5-метил-1,3-тиазол (65 мг, 0.37 ммоль) растворяли в 1 М водном растворе K_2CO_3 (0.59 мл) и ТГФ (4 мл). Добавляли $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30 мг, 0.04 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 2, в.у.: 1.03 мин) с получением 27 мг (выход 25%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.54 (d, $J=7.16$ Гц, 3H), 2.43 (s, 3H)

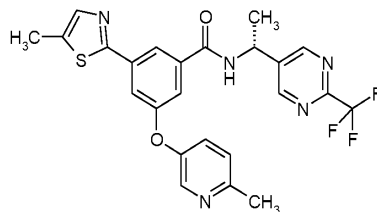
2.59 (s, 3H), 5.17 (s, 1H), 6.84 (dd, $J=5.65, 2.45$ Гц, 1H), 6.91 (d, $J=2.26$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=1.13$ Гц, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.37 (d, $J=5.65$ Гц, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.14 (d, $J=7.35$ Гц, 1H).

По аналогии с методикой, описанной для примера 1, следующий пример получали, используя подходящие карбоновую кислоту и амин в качестве исходных веществ.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
107		N-[(1R)-1-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-3-[(2-метилпиридин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.50 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.31 (d, $J = 5.7$ Гц, 1H), 8.11 (t, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.78 (t, $J = 1.4$ Гц, 0H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 7.39 – 7.37 (m, 0H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.69 – 6.62 (m, 2H), 5.30 (dd, $J = 14.5, 7.4$ Гц, 1H), 2.50 (d, $J = 1.2$ Гц, 6H), 2.45 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 7.0$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 1.25 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 445.2$ (M+H) ⁺ .

Пример 108: 3-[(6-метилпиридин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(2-

(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид



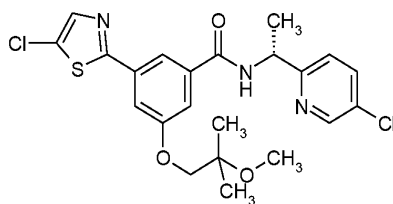
Промежуточное соединение 5N (375 мг, 1.15 ммоль), промежуточное соединение VI (242 мг, 1.26 ммоль), DIPEA (0.8 мл, 4.6 ммоль) и NATU (612 мг, 1.61 ммоль) растворяли в ДМФА (13.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество три раза экстрагировали ЭА и снова упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.16 мин) с получением 18.5 мг (выход 3.2%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.61 (d, $J=7.10$ Гц, 3H), 5.24-5.33 (m, 1H), 7.35 (d, $J=8.36$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=8.49, 2.91$ Гц, 1H), 7.60 (t, $J=1.39$ Гц, 2H), 7.64 (d, $J=1.27$ Гц, 1H), 8.12 (t, $J=1.52$ Гц, 1H), 8.36 (d, $J=2.53$ Гц, 1H), 9.11 (s, 2H), 9.23-9.29 (m, 1H).

По аналогии с методикой, описанной для примера 7, следующие примеры получали, используя подходящие карбоновые кислоты и амины в качестве исходных веществ.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
109		N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.53 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 – 7.97 (m, 1H), 7.81 – 7.77 (m, 1H), 7.54 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 5.43 (p, J = 6.8 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.54 (d, J = 0.9 Гц, 3H), 1.60 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.82 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 453.2 (M+H) $^+$.
110		N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.21 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 8.02 – 8.00 (m, 1H), 7.86 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.82 – 7.79 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 5.46 (p, J = 6.9 Гц, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 1.68 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.48 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 453.2 (M+H) $^+$.
111		3-[(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.95 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 6.97 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.37 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.54 (d, J = 0.9 Гц, 3H), 1.72 (d, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.41 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 507.1 (M+H) $^+$.
112		N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(1,3-тиазол-2-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.53 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 (t, J = 1.5 Гц, 1H), 7.97 (dd, J = 2.3, 1.6 Гц, 1H), 7.78 (dd, J = 2.3, 1.6 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 3.8 Гц, 1H), 6.88 (d, J = 3.8 Гц, 1H), 5.43 (p, J = 6.8 Гц, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.54 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 1.60 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.04 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 438.1 (M+H) $^+$.
113		N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(1,3-тиазол-2-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.19 (t, J = 1.5 Гц, 1H), 8.00 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.80 (dd, J = 2.2, 1.6 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 3.8 Гц, 1H), 6.87 (d, J = 3.8 Гц, 1H), 5.50 – 5.43 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 1.68 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.77 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 438.0 (M+H) $^+$.
114		N-[(1R)-1-(6-метилпиримидин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(1,3-тиазол-2-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] = 8.56 (s, 1H), 8.11 (t, J = 1.5 Гц, 1H), 7.93 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 2.3 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 3.8 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.88 (d, J = 3.8 Гц, 1H), 6.42 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 5.33 (p, J = 7.2 Гц, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 1.64 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.24 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 437.0 (M+H) $^+$.

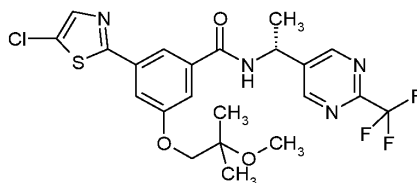
Пример 115: N-[(1R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)этил]-3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-(2-метокси-2-метилпропокси)бензамид



Промежуточное соединение 5Q (115 мг, 0.34 ммоль), дигидрохлорид (1R)-1-(5-хлорпиридин-2-ил)этанамин (77 мг, 0.34 ммоль), DIPEA (0.23 мл, 1.35 ммоль) и HATU (179 мг, 0.47 ммоль) растворяли в ДМФА (2.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.44 мин) с получением 81 мг (выход 50%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.25 (s, 6H), 1.53 (d, $J=6.97$ Гц, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 5.19 (d, $J=7.16$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=8.29$ Гц, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.90 (dd, $J=8.48, 2.45$ Гц, 1H), 7.96 (t, $J=1.41$ Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.58 (d, $J=2.07$ Гц, 1H), 9.10 (d, $J=7.54$ Гц, 1H).

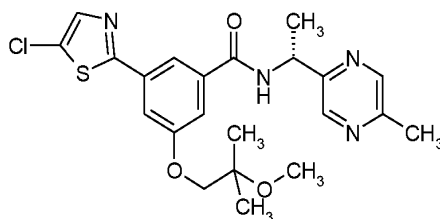
Пример 116: 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-(2-метокси-2-метилпропокси)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид



Промежуточное соединение 5Q (115 мг, 0.34 ммоль), промежуточное соединение VI (77 мг, 0.34 ммоль), DIPEA (0.23 мл, 1.35 ммоль) и HATU (179 мг, 0.47 ммоль) растворяли в ДМФА (2.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.41 мин) с получением 97 мг (выход 56%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.22-1.25 (m, 6H), 1.61 (d, $J=7.10$ Гц, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.93 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.18 (d, $J=7.10$ Гц, 1H).

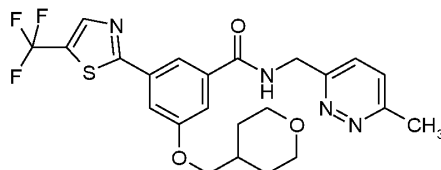
Пример 117: 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-(2-метокси-2-метилпропокси)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]бензамид



Промежуточное соединение 5Q (115 мг, 0.34 ммоль), гидрохлорид (1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этанамин (58 мг, 0.34 ммоль), DIPEA (0.23 мл, 1.35 ммоль) и HATU (179 мг, 0.47 ммоль) растворяли в ДМФА (2.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.28 мин) с получением 38 мг (выход 23%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.23-1.25 (m, 6H), 1.55 (d, $J=7.10$ Гц, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 5.19-5.28 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.62 (d, $J=1.52$ Гц, 1H), 7.95 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.49 (d, $J=0.76$ Гц, 1H), 8.56 (d, $J=1.52$ Гц, 1H), 9.08-9.14 (m, 1H).

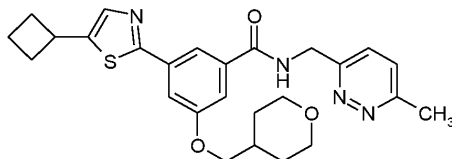
Пример 118: N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)-5-[5-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]бензамид



Промежуточное соединение 5R (чистота 55%, 110 мг, 0.156 ммоль), 1-(6-метилпиридазин-3-ил)метанамин (19 мг, 0.156 ммоль), DIPEA (0.11 мл, 0.63 ммоль) и HATU (83 мг, 0.22 ммоль) растворяли в ДМФА (2.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.19 мин) с получением 14 мг (выход 18%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.29-1.43 (m, 2H), 1.70 (br. s., 2H), 1.97-2.12 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.89 (dd, $J=11.12$, 3.28 Гц, 2H), 4.00 (d, $J=6.32$ Гц, 2H), 4.74 (d, $J=5.81$ Гц, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.62-7.74 (m, 2H), 8.12 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 8.51-8.64 (m, 1H), 9.43 (s, 1H).

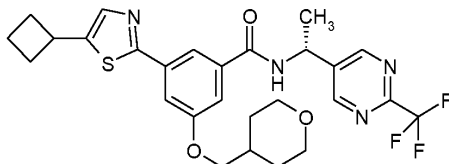
Пример 119: 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)бензамид



Промежуточное соединение 5S (53 мг, 0.14 ммоль), 1-(6-метилпиридазин-3-ил)метанамин (18 мг, 0.14 ммоль), DIPEA (0.1 мл, 0.57 ммоль) и НАТУ (76 мг, 0.2 ммоль) растворяли в ДМФА (2.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.22 мин) с получением 31 мг (выход 45%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.30-1.43 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.96-2.07 (m, 2H), 2.14 (d, $J=2.53$ Гц, 2H), 2.43 (d, $J=8.11$ Гц, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.35 (d, $J=1.77$ Гц, 2H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 2H), 3.96 (d, $J=6.59$ Гц, 2H), 4.73 (d, $J=5.83$ Гц, 2H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.68 (d, $J=0.76$ Гц, 1H), 7.99 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 9.35-9.42 (m, 1H).

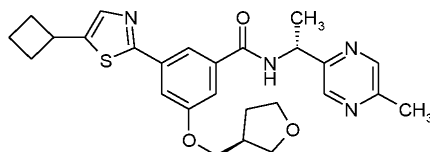
Пример 120: 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)-N-[(1R)-1-[2-(трифтометил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид



Промежуточное соединение 5S (53 мг, 0.14 ммоль), промежуточное соединение VI (27 мг, 0.14 ммоль), DIPEA (0.1 мл, 0.57 ммоль) и НАТУ (76 мг, 0.2 ммоль) растворяли в ДМФА (2.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.47 мин) с получением 40 мг (выход 52%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.31-1.44 (m, 2H), 1.61 (d, $J=7.07$ Гц, 3H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.39-2.47 (m, 2H), 3.35 (d, $J=1.77$ Гц, 2H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 2H), 3.97 (d, $J=6.32$ Гц, 2H), 5.25-5.35 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.68 (d, $J=1.01$ Гц, 1H), 7.94 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.13-9.16 (m, 1H).

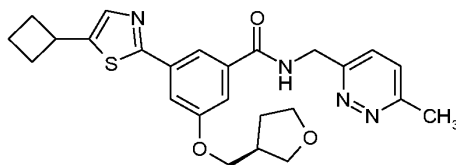
Пример 121: 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид



Промежуточное соединение 5T (150 мг, 0.42 ммоль), дигидрохлорид (1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этанамин (105 мг, 0.5 ммоль), ТЕА (0.09 мл, 0.63 ммоль) и НАТУ (175 мг, 0.46 ммоль) растворяли в ДМСО (4.2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 2, в.у.: 1.31 мин) с получением 38 мг (выход 19%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.55 (d, $J=7.10$ Гц, 3H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 2.03 (dd, $J=10.65$, 9.38 Гц, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.44 (dt, $J=8.24$, 3.11 Гц, 2H), 2.47-2.49 (m, 3H), 2.62-2.76 (m, 1H), 3.58 (dd, $J=8.62$, 5.58 Гц, 1H), 3.68 (d, $J=7.10$ Гц, 1H), 3.75-3.88 (m, 3H), 3.98-4.13 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.68 (d, $J=1.01$ Гц, 1H), 7.97 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 8.49 (d, $J=0.76$ Гц, 1H), 8.57 (d, $J=1.52$ Гц, 1H), 9.09 (d, $J=7.35$ Гц, 1H).

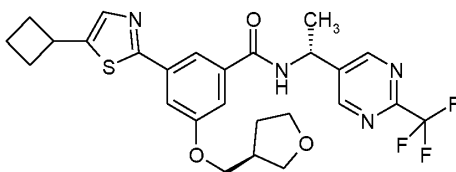
Пример 122: 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид



Промежуточное соединение 5Т (150 мг, 0.42 ммоль), гидрохлорид 1-(6-метилпиридазин-3-ил)метанамина (93 мг, 0.58 ммоль), ТЕА (0.09 мл, 0.63 ммоль) и НАТУ (175 мг, 0.46 ммоль) растворяли в ДМФА (4.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 2, в.у.: 1.19 мин) с получением 13 мг (выход 6%) указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.70 (dd, J=13.31, 5.96 Гц, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.96-2.07 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.38-2.47 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.64-2.74 (m, 1H), 3.57 (dd, J=8.62, 5.58 Гц, 1H), 3.67 (q, J=7.69 Гц, 1H), 3.74-3.85 (m, 3H), 3.97-4.12 (m, 2H), 4.73 (d, J=5.83 Гц, 2H), 7.51-7.59 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 9.39 (t, J=5.83 Гц, 1H).

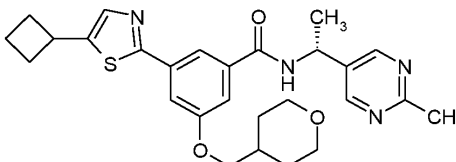
Пример 123: 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид



Промежуточное соединение 5Т (150 мг, 0.42 ммоль), промежуточное соединение VI (104 мг, 0.46 ммоль), ТЕА (0.09 мл, 0.63 ммоль) и НАТУ (175 мг, 0.46 ммоль) растворяли в ДМСО (4.2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 2, в.у.: 1.42 мин) с получением 100 мг (выход 45%) указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.61 (d, J=7.10 Гц, 3H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.02 (td, J=9.06, 1.90 Гц, 2H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.63-2.74 (m, 1H), 3.57 (dd, J=8.62, 5.58 Гц, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.74-3.85 (m, 3H), 3.98-4.12 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 7.53 (dd, J=2.28, 1.52 Гц, 1H), 7.57 (dd, J=2.28, 1.52 Гц, 1H), 7.68 (d, J=1.01 Гц, 1H), 7.95 (t, J=1.39 Гц, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.16 (d, J=7.10 Гц, 1H).

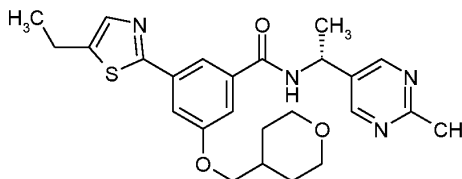
Пример 124: 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензамид



Промежуточное соединение 5S (53 мг, 0.14 ммоль), (1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этанамин (20 мг, 0.14 ммоль), DIPEA (0.1 мл, 0.57 ммоль) и НАТУ (76 мг, 0.2 ммоль) растворяли в ДМФА (2.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.28 мин) с получением 21 мг (выход 29%) указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.31-1.44 (m, 2H), 1.55 (d, J=7.33 Гц, 3H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 1H), 1.96-2.07 (m, 2H), 2.15 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.35 (d, J=1.77 Гц, 2H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.96 (d, J=6.32 Гц, 2H), 5.13-5.23 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.55 (dd, J=2.40, 1.64 Гц, 1H), 7.68 (d, J=0.76 Гц, 1H), 7.93 (t, J=1.52 Гц, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.01-9.06 (m, 1H).

Пример 125: 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)бензамид

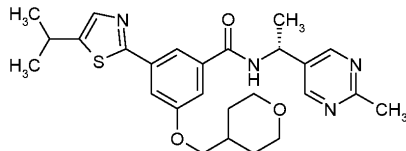


Промежуточное соединение 5U (50 мг, 0.14 ммоль), (1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этанамин (20 мг, 0.14 ммоль), DIPEA (0.1 мл, 0.58 ммоль) и НАТУ (77 мг, 0.2 ммоль) растворяли в ДМФА (2.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся

сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.16 мин) с получением 23 мг (выход 34%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ [м.д.] 1.29 (t, $J=7.48$ Гц, 3H), 1.37 (dd, $J=12.55, 4.18$ Гц, 2H), 1.55 (d, $J=7.10$ Гц, 3H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.96-2.10 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.84-2.95 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.89 (dd, $J=11.15, 3.04$ Гц, 2H), 3.96 (d, $J=6.34$ Гц, 2H), 5.17 (t, $J=7.22$ Гц, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.91 (t, $J=1.27$ Гц, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.04 (d, $J=7.35$ Гц, 1H).

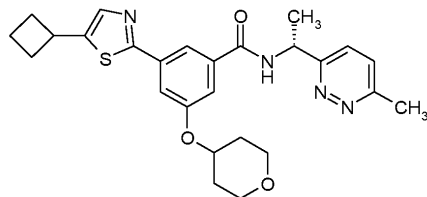
Пример 126: N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)бензамид



Промежуточное соединение 5V (70 мг, 0.19 ммоль), (1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этанамин (27 мг, 0.19 ммоль), DIPEA (0.14 мл, 0.78 ммоль) и HATU (103 мг, 0.27 ммоль) растворяли в ДМФА (2.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.23 мин) с получением 11 мг (выход 11%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ [м.д.] 1.33 (d, $J=6.84$ Гц, 6H), 1.37 (d, $J=8.62$ Гц, 2H), 1.55 (d, $J=7.10$ Гц, 3H), 1.70 (d, $J=10.65$ Гц, 2H), 1.97-2.10 (m, 1H), 2.57-2.60 (m, 3H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.89 (dd, $J=11.41, 2.28$ Гц, 2H), 3.96 (d, $J=6.34$ Гц, 2H), 5.10-5.23 (m, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.68 (d, $J=1.01$ Гц, 1H), 7.92 (t, $J=1.27$ Гц, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.99-9.09 (m, 1H).

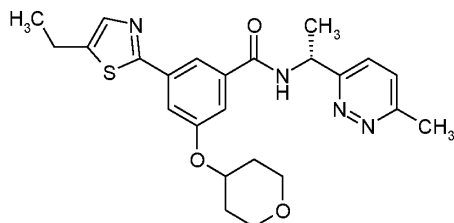
Пример 127: 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид



Промежуточное соединение 5W (57 мг, 0.16 ммоль), дигидрохлорид (1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этанамина (37 мг, 0.17 ммоль), TEA (0.03 мл, 0.24 ммоль) и HATU (66 мг, 0.17 ммоль) растворяли в ДМСО (1.6 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 27 мг (выход 36%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ [м.д.] 1.56-1.69 (m, 5H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 3H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.76-3.91 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 5.32-5.41 (m, 1H), 7.50-7.62 (m, 4H), 7.68 (d, $J=0.6$ Гц, 1H), 7.96 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 9.12 (d, $J=7.33$ Гц, 1H).

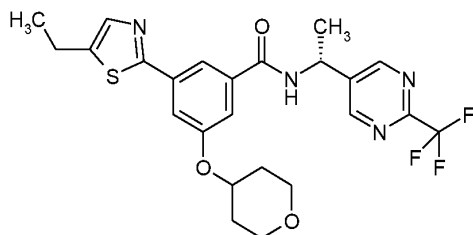
Пример 128: 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид



Промежуточное соединение 5X (62 мг, 0.19 ммоль), дигидрохлорид (1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этанамина (43 мг, 0.21 ммоль), TEA (0.04 мл, 0.28 ммоль) и HATU (78 мг, 0.21 ммоль) растворяли в ДМСО (1.9 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 12 мг (выход 14%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ [м.д.] 1.29 (t, $J=7.48$ Гц, 3H), 1.55-1.69 (m, 5H), 2.00 (d, $J=11.15$ Гц, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.85-2.96 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.81-3.91 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 5.36 (t, $J=7.22$ Гц, 1H), 7.50-7.62 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H), 9.13 (d, $J=7.60$ Гц, 1H).

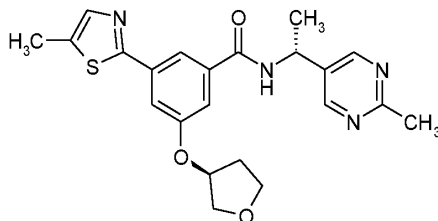
Пример 129: 3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид



Промежуточное соединение 5X (62 мг, 0.19 ммоль), промежуточное соединение VI (47 мг, 0.21 ммоль), TEA (0.04 мл, 0.28 ммоль) и НАТУ (78 мг, 0.21 ммоль) растворяли в ДМСО (1.9 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 15 мг (выход 16%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.29 (t, $J=7.48$ Гц, 3H), 1.57-1.68 (m, 5H), 2.00 (dd, $J=12.42, 2.53$ Гц, 2H), 2.90 (qd, $J=7.48, 0.89$ Гц, 2H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.81-3.90 (m, 2H), 4.71-4.81 (m, 1H), 5.29 (t, $J=7.10$ Гц, 1H), 7.54 (dd, $J=2.28, 1.52$ Гц, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.68 (t, $J=1.01$ Гц, 1H), 7.93 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.15 (d, $J=7.10$ Гц, 1H).

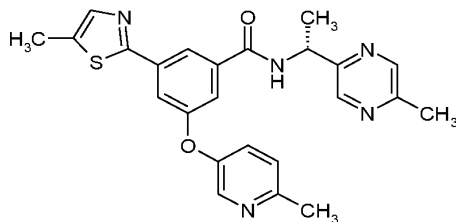
Пример 130: N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид



Промежуточное соединение 5C (120 мг, 0.39 ммоль), гидрохлорид (1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этанамин (96 мг, 0.55 ммоль), TEA (0.08 мл, 0.59 ммоль) и НАТУ (1.79 г, 4.72 ммоль) растворяли в ДМФА (4.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 0.98 мин) с получением 87 мг (выход 52%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.54 (d, $J=7.10$ Гц, 3H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 3.77-3.93 (m, 4H), 5.12-5.23 (m, 2H), 7.48 (dd, $J=2.28, 1.52$ Гц, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.65 (d, $J=1.01$ Гц, 1H), 7.91 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.05 (d, $J=7.60$ Гц, 1H).

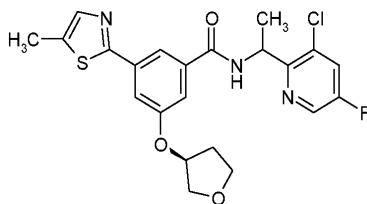
Пример 131: N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[(6-метилпиридин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид



Промежуточное соединение 5N (375 мг, 1.15 ммоль), гидрохлорид (1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этанамин (219 мг, 1.26 ммоль), DIPEA (0.8 мл, 4.6 ммоль) и НАТУ (612 мг, 1.61 ммоль) растворяли в ДМФА (13.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество три раза экстрагировали ЭА и снова упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 0.97 мин) с получением 13 мг (выход 2.5%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.53 (d, $J=7.07$ Гц, 3H), 2.47 (s, 3H), 5.22 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.34$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=2.78$ Гц, 1H), 7.58-7.65 (m, 3H), 8.13 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 8.38 (d, $J=2.78$ Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.55 (d, $J=1.26$ Гц, 1H), 9.17 (d, $J=7.58$ Гц, 1H).

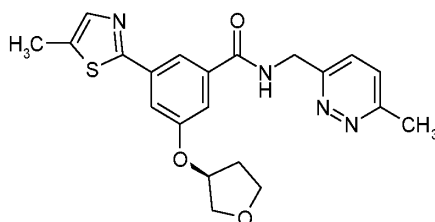
Пример 132: N-[1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид



Промежуточное соединение 5C (120 мг, 0.39 ммоль), (+/-) 1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)этанамин (96 мг, 0.55 ммоль), ТЕА (0.08 мл, 0.59 ммоль) и НАТУ (164 мг, 0.43 ммоль) растворяли в ДМФА (3.9 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.28 мин) с получением 95 мг (выход 52%) указанного в заголовке соединения в виде смеси двух диастереоизомеров.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.49 (d, J=6.84 Гц, 3H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.18-2.31 (m, 1H), 3.75-3.94 (m, 4H), 5.20 (d, J=1.52 Гц, 1H), 5.54 (t, J=6.97 Гц, 1H), 7.51 (d, J=1.27 Гц, 2H), 7.64 (d, J=1.27 Гц, 1H), 7.93 (q, J=1.44 Гц, 1H), 8.09 (dd, J=8.62, 2.53 Гц, 1H), 8.58 (d, J=2.79 Гц, 1H), 9.08 (d, J=7.10 Гц, 1H).

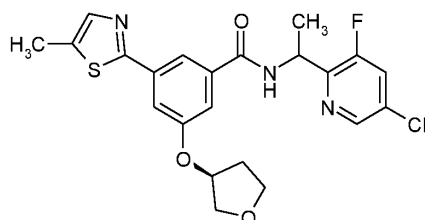
Пример 133: N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид



Промежуточное соединение 5C (120 мг, 0.39 ммоль), гидрохлорид 1-(6-метилпиридазин-3-ил)метанамина (88 мг, 0.55 ммоль), ТЕА (0.08 мл, 0.59 ммоль) и НАТУ (164 мг, 0.43 ммоль) растворяли в ДМФА (4.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 0.91 мин) с получением 70 мг (выход 42%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 2.03 (br. s., 1H), 2.21-2.31 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.77-3.94 (m, 4H), 4.73 (d, J=5.83 Гц, 2H), 5.16-5.23 (m, 1H), 7.53 (dt, J=6.72, 2.09 Гц, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.64 (d, J=1.27 Гц, 1H), 7.98 (t, J=1.39 Гц, 1H), 9.40 (t, J=5.83 Гц, 1H).

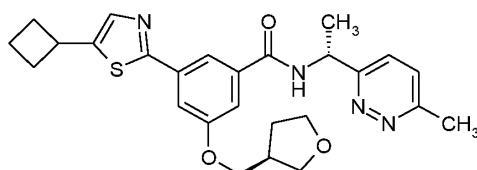
Пример 134: N-[1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид



Промежуточное соединение 5C (120 мг, 0.39 ммоль), (+/-) 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)этанамин (96 мг, 0.55 ммоль), ТЕА (0.08 мл, 0.59 ммоль) и НАТУ (164 мг, 0.43 ммоль) растворяли в ДМФА (4.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C до полного превращения и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, в.у.: 1.28 мин) с получением 75 мг (выход 41%) указанного в заголовке соединения в виде смеси двух диастереоизомеров.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.51 (d, J=7.10 Гц, 3H), 1.94-2.05 (m, 1H), 2.24 (s, 1H), 3.77-3.93 (m, 4H), 5.19 (d, J=1.52 Гц, 1H), 5.42 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.64 (d, J=1.27 Гц, 1H), 7.93 (q, J=1.27 Гц, 1H), 8.06 (dd, J=9.89, 2.03 Гц, 1H), 8.49 (d, J=1.52 Гц, 1H), 9.10 (d, J=7.10 Гц, 1H).

Пример 135: 3-(5-циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид

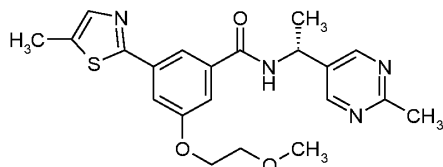


Промежуточное соединение 5T (150 мг, 0.42 ммоль), дигидрохлорид (1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этанамин (96 мг, 0.46 ммоль), ТЕА (0.09 мл, 0.63 ммоль) и НАТУ (175 мг, 0.46 ммоль) растворяли в ДМСО (4.2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха.

Оставшееся сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 2, в.у.: 1.24 мин) с получением 57 мг (выход 29%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.59 (d, $J=7.10$ Гц, 3H), 1.71 (d, $J=7.60$ Гц, 1H), 1.91 (d, $J=0.76$ Гц, 1H), 1.96-2.07 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.68 (d, $J=6.84$ Гц, 1H), 3.58 (dd, $J=8.62$, 5.58 Гц, 1H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.74-3.88 (m, 3H), 3.98-4.12 (m, 2H), 5.37 (t, $J=7.22$ Гц, 1H), 7.50-7.62 (m, 4H), 7.68 (d, $J=0.76$ Гц, 1H), 7.97 (t, $J=1.39$ Гц, 1H), 9.14 (d, $J=7.60$ Гц, 1H).

Пример 136: 3-(2-метоксиэтокси)-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид



3-Бром-5-(2-метоксиэтокси)-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]бензамид.

Промежуточное соединение 5Y (5.12 г, 18.6 ммоль), дигидрохлорид (1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этанамин (5.08 г, 24.2 ммоль), DIPEA (16.2 мл, 93 ммоль) и HATU (7.78 г, 20.5 ммоль) растворяли в ДМФА (25 мл) при 60°C. Добавляли воду и ЭА, фазы разделяли, органическую фазу промывали водой, сушили (Na_2SO_4) и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 5.45 г (выход 74%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.51 (d, $J=7.16$ Гц, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.61-3.69 (m, 2H), 4.13-4.20 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.95 (d, $J=7.16$ Гц, 1H).

3-(2-Метоксиэтокси)-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид.

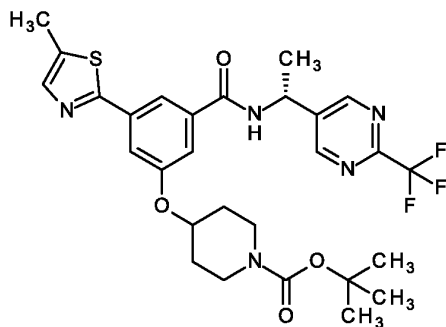
3-Бром-5-(2-метоксиэтокси)-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]бензамид (5.3 г, 13.4 ммоль), бис-(пинаколато)диборан (6.83 г, 26.9 ммоль) и ацетат калия (4.62 г, 47 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане и смесь дегазировали азотом в течение 20 мин при КТ. Добавляли Pd(dppf)Cl_2 (984 мг, 1.34 ммоль) и реакционную смесь дегазировали в течение еще 5 мин и затем перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между ЭА и водой. Водную фазу экстрагировали ЭА, объединенную органику сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) давала 2.51 г (выход 42%) указанного в заголовке соединения.

3-(2-Метоксиэтокси)-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид.

3-(2-Метоксиэтокси)-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид (150 мг, 0.34 ммоль) и 2-бром-5-метил-1,3-тиазол (91 мг, 0.51 ммоль) растворяли в 1 М водном растворе K_2CO_3 (0.84 мл) и ТГФ. Добавляли $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (42 мг, 0.05 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1) с получением 80 мг (выход 57%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ [м.д.] 1.54 (d, $J=7.16$ Гц, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.69 (dd, $J=5.18$, 3.67 Гц, 2H), 4.19-4.25 (m, 2H), 5.17 (t, $J=7.16$ Гц, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.64 (d, $J=1.32$ Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.05 (d, $J=7.54$ Гц, 1H).

Пример 137: трет-Бутил 4-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат



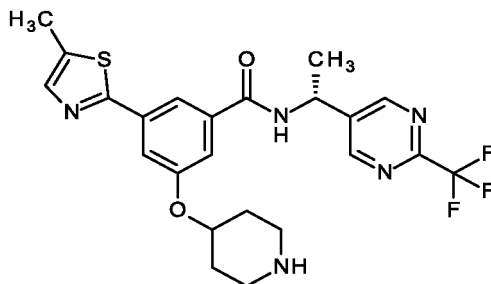
К раствору 3-{[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензойной кислоты (682 мг, 1.63 ммоль), промежуточного соединения VI (408 мг, 1.79 ммоль) и DIPEA (1.14 мл, 6.52 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТЗР (1.43 мл, 2.44 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (6 мл) и промывали бикарбонатом натрия. Органическую фазу отделяли, сушили (над MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Сырое

вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (на предварительно заправленной SiCO₂ колонке, элюирование EtOAc) с получением 130 мг (выход 46%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 8.93 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 1H), 6.83 (d, J=6.7 Гц, 1H), 5.35 (p, 7=8.0, 7.6 Гц, 1H), 4.59 (dt, J=7.2, 3.6 Гц, 1H), 3.76-3.61 (m, 2H), 3.41-3.25 (m, 2H), 2.53 (d, 7=0.9 Гц, 3H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 5H), 1.46 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=5.13, МС (ESI-положит.) m/z=592 (M+H)⁺.

Пример 138: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(пиперидин-4-илокси)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

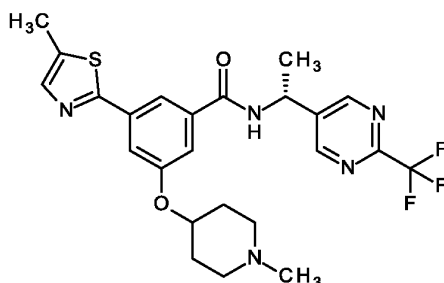


К раствору трет-бутан 4-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси] пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0.169 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (0.13 мл, 1.69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ до прекращения выделения газа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток вносили в ДХМ и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, сушили (над MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением 72 мг (выход 85%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] = 8.95 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.52 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.42 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.00 (d, J=6.7 Гц, 1H), 5.37 (p, J=7.1 Гц, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.53 (d, J=0.9 Гц, 3H), 2.19-2.12 (m, 4H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.72 (d, J=7.1 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.14, МС (ESI-положит.) m/z=491 (M+H)⁺.

Пример 139: 3-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

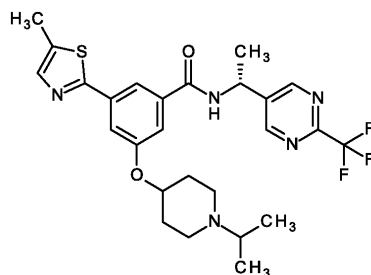


К гидрохлориду 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(пиперидин-4-илокси)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамида (80 мг, 0.15 ммоль), суспендированному в DCE (1 мл), добавляли 37%-ный раствор формальдегида в воде (0.045 мл, 0.61 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (38 мг, 0.18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. ЖХМС (метод А) указывала на непрореагировавшее исходное вещество. Реакционную смесь повторно обрабатывали 37%-ным раствором формальдегида (1 мл) и 3 каплями уксусной кислоты и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (38 мг, 0.18 ммоль) и смесь перемешивали в течение 8 ч. ЖХМС (метод А) указывала на полное превращение в продукт. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении и оставшийся водный раствор подщелачивали до pH ~8-9 и экстрагировали в EtOAc (2 мл). Органическую фазу отделяли, сушили (над MgSO₄), концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 39.6 мг (выход 52%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] = 8.93 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 6.70 (d, J=6.5 Гц, 1H), 5.35 (p, J=7.0 Гц, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.53 (d, J=0.9 Гц, 3H), 2.34-2.25 (m, 5H), 2.07-2.01 (m, 2H), 2.00 (s, OH), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.71 (d, J=7.2 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.23, МС (ESI-положит.) m/z=506 (M+H)⁺.

Пример 140: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

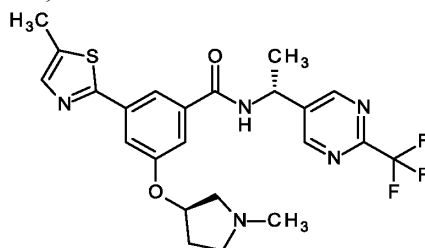


К перемешиваемому раствору гидрохлорида 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(пиперидин-4-илокси)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамида (80 мг, чистота 50%, 0.076 ммоль) в DCE (1 мл) добавляли ацетон (1 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин, добавляли СТАВ (20 мг, 0.094 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 4 ч. ЖХМС (метод А) указывала на -20% превращение. Добавляли дополнительную порцию ацетона (1 мл) и СТАВ (20 мг, 0.094 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C. ЖХМС (метод А) указывала на -50% превращение. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подщелачивали ЮМ раствором NaOH с образованием белого осадка, который экстрагировали в EtOAc. Органическую фазу концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 20 мг (выход 49%) указанного в заголовке соединения в виде желтовато-коричневого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] = 8.93 (s, 2H), 7.82 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 1H), 6.76 (d, J=6.6 Гц, 1H), 5.35 (t, J=7.0 Гц, 1H), 4.42 (dt, J=7.9, 4.0 Гц, 1H), 2.81-2.70 (m, 3H), 2.52 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.40 (t, J=8.9 Гц, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.70 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.05 (d, J=6.6 Гц, 6H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.36, МС (ESI-положит.) m/z=534 (M+H)⁺.

Пример 141: 3-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

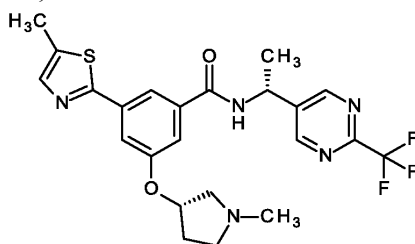


К раствору метил 3-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоата (143 мг, 0.32 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли 1 М раствор гидроксида лития (0.48 мл) и перемешивали в течение 16 ч при КТ. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении и водную фазу подкисляли до pH 4 и затем концентрировали досуха. Реакционный остаток [промежуточное соединение VI (88 мг, 0.39 ммоль)] и DIPEA (0.23 мл, 1.29 ммоль) объединяли в ДХМ (1 мл) и добавляли ТЗР (50% в EtOAc, 0.14 мл, 0.48 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при КТ. Смесь разбавляли ДХМ (1 мл), промывали солевым раствором (1 мл), сушили (над Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 42 мг (выход 26%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] = 8.95 (s, 2H), 7.86 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.53 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.74 (d, J=6.5 Гц, 1H), 5.37 (p, J=7.0 Гц, 1H), 5.00-4.91 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.77 (dd, J=10.7, 5.7 Гц, 1H), 2.55 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.45-2.35 (m, 5H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.72 (d, J=7.2 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.16, МС (ESI-положит.) m/z=492 (M+H)⁺.

Пример 142: 3-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид



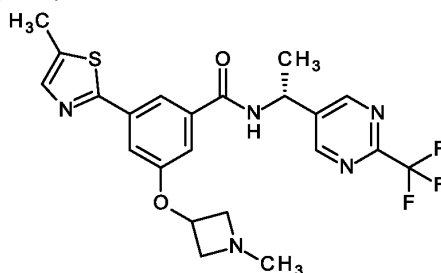
К метил 3-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоату (64 мг, 0.19 ммоль) в ТГФ добавляли 1 М раствор гидроксида лития (0.3 мл) и полученный раствор перемешивали

при КТ в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток подкисляли 2 М HCl и концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ и добавляли промежуточное соединение VI (48 мг, 0.21 ммоль), DIPEA (0.13 мл, 0.77 ммоль) и HATU (110 мг, 0.29 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (1 мл), промывали водой (1 мл) и сушили (над MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 23.9 мг (выход 25%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] = 8.93 (s, 2H), 7.86 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.51 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.49 (dd, J=2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 6.75 (d, J=6.6 Гц, 1H), 5.35 (p, J=7.0 Гц, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.75 (dd, J=10.8, 5.7 Гц, 1H), 2.53 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.43-2.32 (m, 5H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.70 (d, J=7.2 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.18 мин, МС (ESI-положит.) m/z=492 (M+H)⁺.

Пример 143: 3-[(1-метилазетидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид

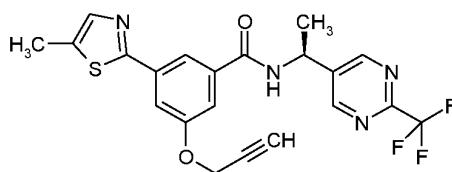


К метил 3-[(1-метилазетидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензоату (80 мг, 0.25 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли 1 М раствор гидроксида лития (0.37 мл) и полученный раствор перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подкисляли до pH 5 с помощью 1 М раствора HCl, и затем концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли промежуточное соединение VI (67 мг, 0.29 ммоль), DIPEA (0.17 мл, 0.99 ммоль) и HATU (140 мг, 0.37 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли ДХМ (1 мл), промывали водой (1 мл), сушили (над MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) с получением 41.3 мг (выход 35%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] = 1.69 (d, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.52 (d, 3H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 2H), 4.82 (p, 1H), 5.34 (p, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.92 (s, 2H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.03 мин, МС (ESI-положит.) m/z=478 (M+H)⁺.

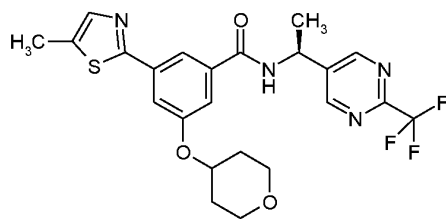
Пример 144: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)-N-[(18)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид



Промежуточное соединение 5D (540 мг, 1.98 ммоль), (1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этанамин (415 мг, 2.17 ммоль), TEA (0.41 мл, 2.96 ммоль) и HATU (826 мг, 2.17 ммоль) растворяли в ДМСО (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 600 мг (выход 68%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.61 (d, J=7.16 Гц, 3H), 3.64 (t, J=2.35 Гц, 1H), 4.95 (d, J=2.26 Гц, 2H), 5.30 (t, J=7.06 Гц, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.66 (d, J=1.13 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.19 (d, J=7.16 Гц, 1H).

Пример 145: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)-N-[(18)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид



Промежуточное соединение 5K (530 мг, 1.66 ммоль), (1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этанамин (349 мг, 1.83 ммоль), TEA (0.35 мл, 2.49 ммоль) и NATU (694 мг, 1.83 ммоль) растворяли в ДМСО (17 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ до полного превращения и упаривали досуха. Оставшееся сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 600 мг (выход 73%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ [м.д.] 1.54-1.70 (m, 5H), 1.93-2.07 (m, 2H), 3.46-3.59 (m, 2H), 3.80-3.91 (m, 2H), 4.69-4.82 (m, 1H), 5.29 (t, $J=7.06$ Гц, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.64 (d, $J=1.13$ Гц, 1H), 7.91 (t, $J=1.32$ Гц, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.16 (d, $J=7.16$ Гц, 1H).

По аналогии с методикой, описанной для примера 1, следующие примеры получали, используя NATU и подходящие исходные вещества - карбоновые кислоты и амины.

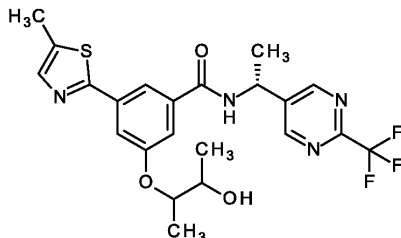
Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
146		Трет-бутил 6-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат	¹ H ЯМР (500 МГц, MeOD): δ [м.д.] 9.01 (s, 2H), 7.90 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 5.34 (q, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.80 (dd, 2H), 2.54 (d, 3H), 2.37 – 2.29 (m, 2H), 1.70 (d, 3H), 1.43 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 5.05 мин, MC (ESI-положит.): 604 (M+H) ⁺ .
147		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-((1R)-1-[5-(трифторметил)пирозин-2-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (250 МГц, MeOD): δ [м.д.] 9.03 – 8.94 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 5.42 (q, 1H), 5.14 (ddt, 1H), 4.09 – 3.81 (m, 4H), 3.72 (ddd, 1H), 2.53 (d, 3H), 2.42 – 2.05 (m, 2H), 1.68 (d, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.44 мин, MC (ESI-положит.): m/z = 479 (M+H) ⁺ .
148		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-((1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.76 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.34 (dd, J = 2.4, 1.4 Гц, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.31 – 5.25 (m, 1H), 5.00 (t, J = 6.7 Гц, 2H), 4.74 (dd, J = 7.4, 5.2 Гц, 2H), 2.52 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 1.64 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.36 мин, MC (ESI-положит.): m/z = 464 (M+H) ⁺ .
149		3-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-4-илокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.85 (s, 2H), 7.90 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.43 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 6.85 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.27 (m, 1H), 2.95 – 2.88 (m, 6H), 2.45 (d, J = 0.9 Гц, 3H), 1.76 – 1.69 (m, 6H), 1.62 (d, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.15 мин, MC (ESI-положит.): m/z = 518 (M+H) ⁺ .
150		3-[(1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6): δ [м.д.] 9.09 (s, 2H), 8.91 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 7.92 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.76 (tt, J = 7.5, 3.8 Гц, 1H), 3.91 – 3.65 (m, 2H), 3.38 (ddd, J = 13.1, 8.3, 3.7 Гц, 2H), 2.09 – 1.88 (m, 5H), 1.75 – 1.55 (m, 5H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.23 мин, MC (ESI-положит.): m/z = 534 (M+H) ⁺ .

151		N-[(1R)-1-[2-(4-метил-5-((3S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил)этил}-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((3S)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.90 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.78 – 6.53 (m, 2H), 5.35 (m, 1H), 5.07 – 5.03 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 3H), 3.91 (td, J = 8.4, 4.3 Гц, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.70 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.95 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 461 (M+H) ⁺ .
152		N-[(1R)-1-[2-(4-метил-5-((3S)-оксетан-3-илокси)бензил)этил}-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((3S)-оксетан-3-илокси)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.88 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.79 – 6.53 (m, 2H), 5.38 – 5.25 (m, 2H), 5.01 (t, J = 6.7 Гц, 2H), 4.75 (dd, J = 7.1, 5.3 Гц, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.93 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 447 (M+H) ⁺ .
153		N-[(1R)-1-[2-(4-метил-5-((3R)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензил)этил}-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((3R)-тетрагидрофуран-3-илокси)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.89 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 6.78 – 6.53 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 5.08 – 5.01 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 3H), 3.91 (td, J = 8.4, 4.3 Гц, 1H), 2.53 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.70 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.94 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 461 (M+H) ⁺ .
154		N-[(1R)-1-[2-(4-метил-5-((3R)-тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензил)этил}-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((3R)-тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.88 (s, 2H), 7.81 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 7.51 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 6.80 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.65 (t, J = 54.5 Гц, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.60 (tt, J = 7.9, 3.9 Гц, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 3.57 (ddd, J = 11.5, 8.6, 2.7 Гц, 2H), 2.52 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.07 – 2.00 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.68 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.09 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 474 (M+H) ⁺ .

155		3-[(3S)-1-метилпиперидин-3-ил]окси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.89 (s, 2H), 7.81 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.52 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 6.98 (d, J = 6.7 Гц, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.48 (dq, J = 7.2, 3.6 Гц, 1H), 2.74 (d, J = 10.2 Гц, 1H), 2.48 (d, J = 1.1 Гц, 4H), 2.37 – 2.33 (m, 1H), 2.26 (s, 4H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.65 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.62 – 1.54 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.28 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 506 (M+H) ⁺ .
156		3-[(3-Метилоксетан-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.90 (s, 2H), 7.83 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.25 (dd, J = 2.4, 1.4 Гц, 1H), 7.06 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.91 (dd, J = 6.5, 1.9 Гц, 2H), 4.62 (dd, J = 6.6, 3.4 Гц, 2H), 2.51 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.67 (d, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.32 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 478 (M+H) ⁺ .
157		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.81 (s, 1H), 8.02 – 7.82 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 11.9 Гц, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.63 (d, J = 6.7 Гц, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.20 – 4.96 (m, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 3H), 3.93 (td, J = 8.4, 4.3 Гц, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.29 (td, J = 14.2, 8.3 Гц, 1H), 2.18 (dt, J = 11.9, 4.9 Гц, 1H), 1.70 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.42 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 478.0 (M+H) ⁺ .
158		3-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]окси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.88 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.36 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.47 (dt, J = 7.1, 3.5 Гц, 1H), 2.73 (d, J = 10.2 Гц, 1H), 2.50 – 2.43 (m, 4H), 2.34 (s, 1H), 2.26 (s, 4H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.64 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.62 – 1.51 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.32 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 506 (M+H) ⁺ .

159		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[2-((1R)-1,2,4-триазол-1-ил)этокси]-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.54 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.67 – 4.56 (m, 2H), 4.45 (dd, J = 7.1, 3.0 Гц, 2H), 2.54 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 1.73 (d, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.87 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 505.1 (M+H) ⁺ .
160		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[2-((1H)-1,2,4-триазол-1-ил)этокси]-N-((1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.79 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.61 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.61 (t, J = 4.9 Гц, 2H), 4.48 – 4.41 (m, 2H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 1.68 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.96 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 503.1 (M+H) ⁺ .
161		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-((1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 7.90 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.39 (dd, J = 2.4, 1.4 Гц, 1H), 7.21 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.36 – 5.28 (m, 1H), 5.06 – 4.98 (m, 2H), 4.80 – 4.73 (m, 2H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 1.76 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.12 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 465 (M+H) ⁺ .

Промежуточное соединение 63 образовывалось в виде смеси двух транс-изомеров. Хиральная Очистка (метод 2) обеспечивала пример 162 (Транс Изомер 1) и пример 163 (Транс Изомер 2).



Пример 162: Транс Изомер 1; 3-{{3-гидроксибутан-2-ил}окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид.

Хиральная очистка (метод 2) 189 мг промежуточного соединения 63 давала 72 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 2): 100% е.е., В.у.=1.25 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.95 (d, J=6.4 Гц, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.43 (qd, J=6.2, 3.3 Гц, 1H), 4.02 (qd, J=6.4, 3.3 Гц, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.27 (d, J=6.3 Гц, 3H), 1.25 (d, J=6.5 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.14 мин, МС (ESI-положит.) m/z=481 (M+H)⁺.

Пример 163: Транс Изомер 2; 3-{{3-гидроксибутан-2-ил}окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид.

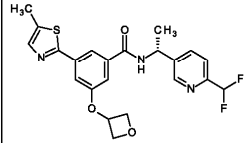
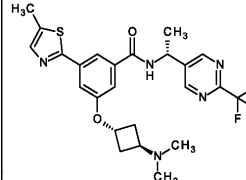
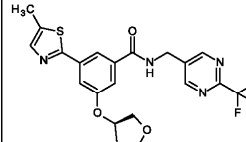
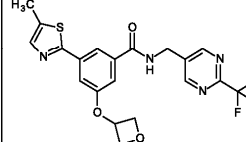
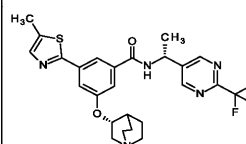
Хиральная очистка (метод 2) 189 мг промежуточного соединения 63 давала 77.2 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 2): 99.4% е.е., В.у.=1.42 мин.

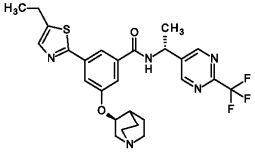
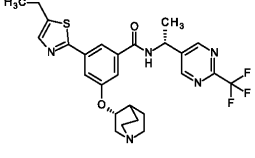
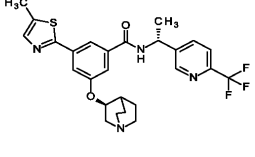
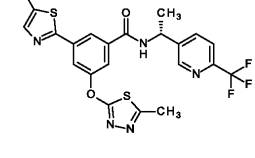
¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 6.82 (d, J=6.5 Гц, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.47 (qd, J=6.3, 3.3 Гц, 1H), 4.03 (qd, J=6.4, 3.3 Гц, 1H), 2.53 (d, J=0.9 Гц, 3H), 1.71 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.29 (d, J=6.3 Гц, 3H), 1.27 (d, J=6.5 Гц, 3H).

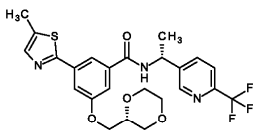
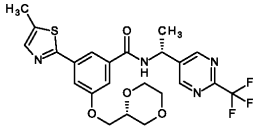
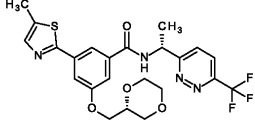
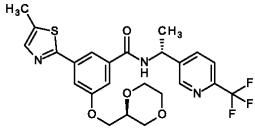
ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.15 мин, МС (ESI-положит.) m/z=481 (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для примера 7, следующие примеры получали, используя ТЗР и подходящие исходные вещества - карбоновые кислоты и амины.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
164		N-((1R)-1-((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)этил)-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.71 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.37 (dd, J = 2.4, 1.4 Гц, 1H), 7.20 – 7.18 (m, 1H), 6.76 – 6.49 (m, 2H), 5.41 – 5.28 (m, 2H), 5.05 – 4.99 (m, 2H), 4.77 (dd, J = 7.4, 5.1 Гц, 2H), 2.54 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 1.67 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.02 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 446.0 (M+H) $^+$.
165		3-((1R)-1-((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)этил)-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.84 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.40 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 3H), 6.68 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.85 (tt, J = 6.7, 3.4 Гц, 1H), 2.93 (ddd, J = 13.7, 7.6, 6.1 Гц, 1H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.46 – 2.38 (m, 2H), 2.34 – 2.27 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.71 (d, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.17 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 506.2 (M+H) $^+$.
166		3-((1R)-1-((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)этил)-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.86 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 2.3, 1.6 Гц, 1H), 6.95 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 5.06 (ddt, J = 5.9, 4.0, 1.9 Гц, 1H), 4.72 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 4.06 – 3.97 (m, 3H), 3.92 (td, J = 8.4, 4.3 Гц, 1H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.28 (ddd, J = 14.4, 8.4, 6.1 Гц, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 1H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.23 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 465.1 (M+H) $^+$.
167		3-((1R)-1-((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)этил)-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.88 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.39 (dd, J = 2.4, 1.4 Гц, 1H), 7.20 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.04 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 4.77 (dd, J = 8.0, 5.0 Гц, 2H), 4.73 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.10 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 451.0 (M+H) $^+$.
168		3-((1R)-1-((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)этил)-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.97 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 4.5, 1.6 Гц, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.61 – 4.55 (m, 1H), 3.52 – 3.43 (m, 1H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.99 – 2.83 (m, 4H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 1.73 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.66 (s, 1H), 1.53 – 1.42 (m, 1H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.22 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 518.1 (M+H) $^+$.

169		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 2.3, 1.4 Гц, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 6.60 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 5.39 – 5.29 (m, 2H), 5.03 (t, J = 6.7 Гц, 2H), 4.77 (dd, J = 7.4, 5.1 Гц, 2H), 2.92 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 1.72 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.37 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 4.42 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 479.05 (M+H) ⁺ .
170		3-[(6-Метилпиридазин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 5.37 – 5.30 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.65 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.16 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 501.1 (M+H) ⁺ .
171		N-{(1R)-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]этил}-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.71 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.50 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 1H), 6.76 – 6.51 (m, 2H), 5.37 (m, 1H), 5.12 – 5.00 (m, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 3H), 3.91 (td, J = 8.4, 4.3 Гц, 1H), 2.54 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.67 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.13 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 460.1 (M+H) ⁺ .
172		3-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): δ [м.д.] = 9.14 (d, J=7.4, 1H), 8.82 (d, J=1.7, 1H), 8.08 (dd, J=8.2, 1.8, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.64 (d, J=1.2, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 1H), 5.28 (dq, J=7.0, 1H), 4.60 (dt, J=6.8, 2.8, 1H), 3.26 (ddd, J=14.1, 7.9, 1.6, 1H), 2.84 – 2.60 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.10 – 2.03 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 4H), 1.39 – 1.29 (m, 1H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.30 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 517.1 (M+H) ⁺ .

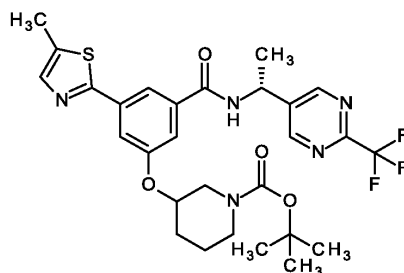
173		3-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.96 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 1H), 6.64 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 14.3, 8.0, 1.9 Гц, 1H), 3.06 – 2.76 (m, 7H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 1H), 1.74 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.65 – 1.57 (m, 1H), 1.48 – 1.42 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.60 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 532.0 (M+H) ⁺ .
174		3-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 2.2, 1.5 Гц, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 6.63 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.58 – 4.46 (m, 1H), 3.34 (ddd, J = 14.3, 7.9, 1.8 Гц, 1H), 3.03 – 2.74 (m, 7H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.62 – 1.54 (m, 1H), 1.47 – 1.39 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.61 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 532.1 (M+H) ⁺ .
175		3-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): δ [м.д.] = 9.13 (d, J=7.4, 1H), 8.82 (d, J=1.6, 1H), 8.08 (dd, J=8.1, 1.8, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.64 (d, J=1.2, 1H), 7.49 (dt, J=11.1, 2.2, 2H), 5.28 (dq, J=7.2, 1H), 4.60 (dt, J=6.7, 2.8, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 2.85 – 2.60 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.07 (q, J=2.8, 1H), 1.84 (dddd, J=15.5, 7.3, 5.3, 3.4, 1H), 1.66 (ddt, J=13.3, 9.4, 4.9, 1H), 1.63 – 1.53 (m, 4H), 1.40 – 1.30 (m, 1H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.28 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 517.2 (M+H) ⁺ .
176		3-[(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.78 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.14 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.95 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 2.0 Гц, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 5.38 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 1.68 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.40 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 506.0 (M+H) ⁺ .

177		3-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.81 – 8.74 (m, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.66 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.59 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 4.06 – 3.98 (m, 2H), 3.88 (td, J = 11.8, 2.3 Гц, 2H), 3.82 (td, J = 11.7, 11.1, 2.6 Гц, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.67 (td, J = 11.3, 3.1 Гц, 1H), 3.59 – 3.51 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.67 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.36 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 508.1 (M+H) ⁺ .
178		3-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.14 – 4.07 (m, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 2H), 3.94 – 3.85 (m, 2H), 3.82 (td, J = 11.7, 11.1, 2.6 Гц, 1H), 3.78 – 3.73 (m, 1H), 3.68 (td, J = 11.2, 3.2 Гц, 1H), 3.57 (dd, J = 11.3, 9.9 Гц, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.76 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.14 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 509.1 (M+H) ⁺ .
179		3-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 1H), 6.64 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 2H), 3.88 (td, J = 12.3, 11.8, 2.2 Гц, 2H), 3.82 (td, J = 11.7, 11.1, 2.6 Гц, 1H), 3.78 – 3.71 (m, 1H), 3.67 (td, J = 11.2, 3.1 Гц, 1H), 3.56 (dd, J = 11.4, 9.7 Гц, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.28 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 509 (M+H) ⁺ .
180		3-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.78 (s, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 11.1 Гц, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.65 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 2H), 3.88 (td, J = 12.1, 2.3 Гц, 2H), 3.81 (td, J = 11.7, 11.2, 2.6 Гц, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.67 (td, J = 11.3, 3.1 Гц, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.67 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.36 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 508 (M+H) ⁺ .

181		3-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 2.2, 1.4 Гц, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 6.69 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 2H), 3.88 (td, J = 12.0, 2.4 Гц, 2H), 3.81 (td, J = 11.7, 11.1, 2.6 Гц, 1H), 3.78 – 3.71 (m, 1H), 3.67 (td, J = 11.2, 3.1 Гц, 1H), 3.56 (dd, J = 11.3, 10.0 Гц, 1H), 2.57 – 2.46 (m, 3H), 1.71 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.28 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 509 (M+H) ⁺ .
182		3-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.43 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 3.93 – 3.85 (m, 2H), 3.82 (td, J = 11.7, 11.1, 2.6 Гц, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.68 (td, J = 11.2, 3.1 Гц, 1H), 3.57 (dd, J = 11.4, 9.8 Гц, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.76 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.14 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 509 (M+H) ⁺ .
183		Транс Изомер 1; 3-[(3-гидроксибутан-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 7.87 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.60 – 7.59 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.43 – 7.41 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.52 – 4.47 (m, 1H), 4.08 – 4.03 (m, 1H), 2.53 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.00 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 1.76 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.30 (d, J = 6.3 Гц, 3H), 1.27 (d, J = 6.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.07 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 481 (M+H) ⁺ .
184		Транс Изомер 1; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3-гидроксибутан-2-ил)окси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.77 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 6.57 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.48 (qd, J = 6.3, 3.3 Гц, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 1H), 1.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 1.73 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.31 (d, J = 6.3 Гц, 3H), 1.27 (d, J = 6.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.39 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 501 (M+H) ⁺ .

185		Цис Изомер 1; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[3-гидроксибутан-2-ил]окси}-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 9.16 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.91 – 7.88 (m, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 5.35 – 5.23 (m, 1H), 4.84 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 1.61 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.21 (d, J = 6.2 Гц, 3H), 1.11 (d, J = 6.4 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.56 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 501.1 (M+H) ⁺ .
186		Транс Изомер 1; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[3-гидроксибутан-2-ил]окси}-N-((1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.79 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 2.2 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 6.50 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.48 (qd, J = 6.3, 3.4 Гц, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 1.94 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 1.69 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.31 (d, J = 6.3 Гц, 3H), 1.27 (d, J = 6.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.46 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 499.95 (M+H) ⁺ .
187		Цис Изомер 2; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[3-гидроксибутан-2-ил]окси}-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 1H), 7.42 – 7.41 (m, 1H), 6.66 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.36 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 4.31 (p, J = 6.2 Гц, 1H), 3.88 (p, J = 6.5 Гц, 1H), 2.43 (s, 1H), 1.73 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.29 (dd, J = 11.5, 6.3 Гц, 6H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.54 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 501 (M+H) ⁺ .
188		Транс Изомер 2; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[3-гидроксибутан-2-ил]окси}-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.76 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 6.58 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.47 (qd, J = 6.3, 3.4 Гц, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 1H), 1.98 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 1.73 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.31 (d, J = 6.3 Гц, 3H), 1.27 (d, J = 6.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.38 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 501 (M+H) ⁺ .
189		Транс Изомер 2; 3-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[3-гидроксибутан-2-ил]окси}-N-((1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ [м.д.] 8.78 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 2.1 Гц, 1H), 7.77 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 6.51 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.47 (qd, J = 6.3, 3.4 Гц, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 1.96 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 1.68 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.31 (d, J = 6.3 Гц, 3H), 1.27 (d, J = 6.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 4.46 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 499.95 (M+H) ⁺ .

Пример 190: трет-бутил (3R)-3-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил)карбамоил]фенокси]пиперидин-1-карбоксилат, в виде смеси диастереоизомеров



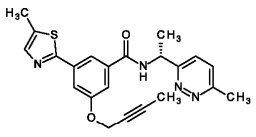
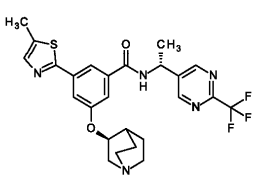
К раствору промежуточного соединения 5AF (200 мг, 0.44 ммоль), промежуточного соединения VI (121 мг, 0.53 ммоль) и DIPEA (0.231 мл, 1.33 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТЗР (50%-ный раствор в EtOAc, 0.198 мл, 0.66 ммоль) и полученный раствор перемешивали при КТ в течение 16 ч. ЖХМС анализ

показал неполное израсходование исходного вещества. Добавляли НАТУ (50 мг, 0.13 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем разбавляли ДХМ (1 мл) и промывали водой (1 мл). Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 0-80% EtOAc в гептане на предварительно заправленной колонке KP-SiO₂) давала бесцветное масло, которое лиофилизировали с получением 195 мг (выход 71%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (250 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] 9.08 (s, 2H), 8.92 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.94 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.65-7.47 (m, 3H), 5.33 (m, 1H), 4.53 (d, J=3.1 Гц, 1H), 3.68-3.23 (m, 4H), 2.07-1.59 (m, 6H), 1.60-1.41 (m, 1H), 1.30 (d, J=2.4 Гц, 9H).

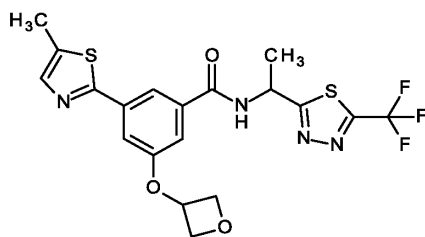
ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=4.27 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=592$ (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для примера 190, следующие примеры получали, используя как ТЗР, так и НАТУ с подходящими исходными веществами - карбоновыми кислотами и аминами.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
191		3-(2-бут-2-ин-1-илокси)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 7.94 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 7.60 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 5.46 (m, 1H), 4.73 (q, J = 2.3 Гц, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.51 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 1.86 (t, J = 2.3 Гц, 3H), 1.68 (d, J = 6.9 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.93 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 407$ (M+H) ⁺ .
192		3-[(3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.81 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.50 – 7.48 (m, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 6.65 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.54 – 4.48 (m, 1H), 3.37 – 3.29 (m, 1H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.93 – 2.75 (m, 4H), 2.54 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.21 – 2.16 (m, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.63 – 1.55 (m, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 1H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.15 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 518.1$ (M+H) ⁺ .

Примеры 193-200 получали, используя ТЗР и подходящие исходные вещества - карбоновые кислоты и амины. Изомерные смеси разделяли приведенными способами на отдельные изомеры.

Пример 193 (энантиомер 1) и пример 194 (энантиомер 2): 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид, образованный в виде смеси 2-х энантиомеров



Промежуточное соединение 5F (40 мг, 0.14 ммоль), 1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этанамин (38 мг, 0.17 ммоль) и DIPEA (0.12 мл, 0.69 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл). Добавляли ТЗР (0.16 мл, 0.28 ммоль, 50% в EtOAc) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (3 мл) и водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ (2×2 мл). Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 10-70% EtOAc в гептане на 10 г предварительно заправленной колонке KP-SiO₂) с получением 31 мг (выход 48%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 7.88 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.53 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.40 (dd, J=2.4, 1.4 Гц, 1H), 7.22 (dd, J=2.4, 1.5 Гц, 1H), 6.93 (d, J=7.4 Гц, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.07-5.02 (m, 2H), 4.78 (ddd, J=7.4, 5.0, 2.8 Гц, 2H), 2.54 (d, J=1.1 Гц, 3H), 1.91 (d, J=7.0 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.37 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=471.1$ (M+H)⁺.

Пример 193: энантиомер 1; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид.

СКФХ хиральную очистку (метод 3) выполняли на 28.7 мг смеси энантиомера 1 (пример 193) и

Энантиомера 2 (пример 194) с получением 8.9 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 3): 100% е.е., В.у.=2.21 мин.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.87 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 5.78-5.71 (m, 1H), 5.34 (t, $J=5.4$ Гц, 1H), 5.04 (t, $J=6.7$ Гц, 2H), 4.78 (t, $J=7.6$ Гц, 2H), 2.54 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 1.91 (d, $J=7.0$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.39 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=471.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 194: энантиомер 2; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-илокси)-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид.

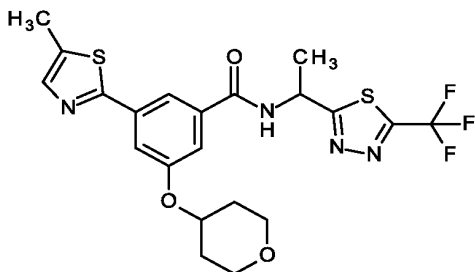
СКФХ хиральную очистку (метод 3) выполняли на 28.7 мг смеси энантиомера 1 (пример 193) и Энантиомера 2 (пример 194) с получением 11.7 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 3): 99.2% е.е., В.у.=2.53 мин.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 7.88 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 5.78-5.71 (m, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 5.04 (t, $J=6.7$ Гц, 2H), 4.81-4.76 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.91 (d, $J=7.1$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.40 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=471.0$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 195 (энантиомер 1) и пример 196 (энантиомер 2): 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид, образованный в виде смеси 2-х энантиомеров



Промежуточное соединение 5K (96 мг, 0.3 ммоль), 1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этанамин (84 мг, 0.36 ммоль) и DIPEA (0.261 мл, 1.5 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл). Добавляли ТЗР (0.35 мл, 0.6 ммоль, 50% в EtOAc) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (3 мл) и водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ (2×2 мл). Объединенную органику сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество растирали с Et_2O с получением 112 мг (выход 75%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 7.84 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.53 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.89 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.65 (dq, $J=7.7$, 3.8 Гц, 1H), 4.03-3.96 (m, 2H), 3.61 (ddd, $J=11.6$, 8.3, 3.2 Гц, 2H), 2.54 (d, $J=1.0$ Гц, 3H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.91 (d, $J=7.0$ Гц, 3H), 1.82 (dtd, $J=12.4$, 8.1, 3.6 Гц, 2H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.64 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=499.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 195: энантиомер 1; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид.

СКФХ хиральную очистку (метод 3) выполняли на 112 мг смеси энантиомера 1 (пример 195) и Энантиомера 2 (пример 196) с получением 47.8 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 3): 100% е.е., В.у.=2.21 мин.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.84 (s, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.53 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 6.87 (d, $J=7.1$ Гц, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 2H), 3.61 (ddd, $J=11.6$, 8.3, 3.2 Гц, 2H), 2.54 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.91 (d, $J=7.0$ Гц, 3H), 1.86-1.77 (m, 2H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.62 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=499.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 196: энантиомер 2; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид.

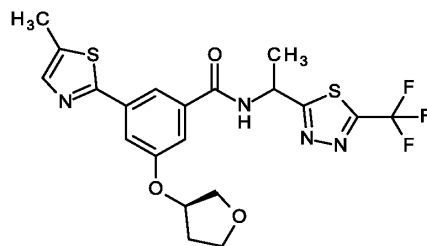
СКФХ хиральную очистку (метод 3) выполняли на 112 мг смеси энантиомера 1 (пример 195) и Энантиомера 2 (пример 196) с получением 49.6 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 3): 100% е.е., В.у.=2.70 мин.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.85 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.53 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.89 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 2H), 3.61 (ddd, $J=11.7$, 8.4, 3.2 Гц, 2H), 2.54 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.91 (d, $J=7.0$ Гц, 3H), 1.87-1.78 (m, 2H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.62 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=499.2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 197 (диастереоизомер 1) и пример 198 (диастереоизомер 2): 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид, образованный в виде смеси 2-х диастереоизомеров



Промежуточное соединение 5B (92 мг, 0.3 ммоль), 1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этанамин (84 мг, 0.36 ммоль) и DIPEA (0.261 мл, 1.5 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл). Добавляли ТЗР (0.35 мл, 0.6 ммоль, 50% в EtOAc) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (3 мл) и водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ (2×2 мл). Объединенную органику сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 10-70% EtOAc в гептане на 10 г предварительно заправленной колонке KP-SiO₂) с получением 86.1 мг (выход 59%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 7.86 (s, 1H), 7.54 (dd, J=2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.52 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.39 (q, J=2.2 Гц, 1H), 6.91 (d, J=7.3 Гц, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.13-5.03 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 3H), 3.92 (td, J=8.4, 4.2 Гц, 1H), 2.54 (d, J=1.0 Гц, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.91 (d, J=7.0 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.49 мин, МС (ESI-положит.): m/z=485 (M+H)⁺.

Пример 197: диастереоизомер 1; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид.

СКФХ хиральную очистку (метод 3) выполняли на 86 мг смеси диастереоизомера 1 (пример 197) и диастереоизомера 2 (пример 198) с получением 34.6 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 3): 100% е.е., В.у.=2.39 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.87 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.88 (d, J=6.6 Гц, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 5.10-5.06 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 3H), 3.93 (td, J=8.4, 4.3 Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (td, J=14.4, 8.4 Гц, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.91 (d, J=7.0 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.49 мин, МС (ESI-положит.): m/z=485 (M+H)⁺.

Пример 198: диастереоизомер 2; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид.

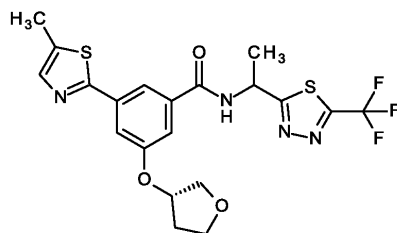
СКФХ хиральную очистку (метод 3) выполняли на 86 мг смеси диастереоизомера 1 (пример 197) и диастереоизомера 2 (пример 198) с получением 36.9 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 3): 99.8% е.е., В.у.=2.75 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.87 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.88 (d, J=6.6 Гц, 1H), 5.81-5.69 (m, 1H), 5.08 (d, J=1.9 Гц, 1H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.93 (td, J=8.3, 4.2 Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.91 (d, J=7.0 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.49 мин, МС (ESI-положит.): m/z=485 (M+H)⁺.

Пример 199 (диастереоизомер 1) и пример 200 (диастереоизомер 2): 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид, образованный в виде смеси 2-х диастереоизомеров



Промежуточное соединение 5C (61 мг, 0.2 ммоль), 1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этанамин (56 мг, 0.24 ммоль) и DIPEA (0.174 мл, 1 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл). Добавляли ТЗР (0.234 мл, 0.4 ммоль, 50% в EtOAc) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (3 мл) и водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ (2×2 мл). Объединенную органику сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 20-80% EtOAc в гептане на 10 г предварительно заправленной колонке KP-SiO₂) с получением 41.1 мг (выход 42%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 8.00 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.08 (d, J=1.9 Гц, 1H), 4.09-3.97 (m, 3H), 3.93 (td, J=8.4, 4.3 Гц, 1H), 2.55 (d, J=0.9 Гц, 3H), 2.30 (td, J=14.3, 8.3 Гц, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.92 (d, J=7.0 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.43 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=485.95$ (M+H)⁺.

Пример 199: диастереоизомер 1; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид.

СКФХ хиральную очистку (метод 3) выполняли на 41 мг смеси диастереоизомера 1 (пример 199) и диастереоизомера 2 (пример 200) с получением 13.1 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 3): 100% е.е., В.у.=1.74 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.86 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 6.90 (d, J=7.2 Гц, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 3H), 3.93 (td, J=8.4, 4.3 Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.91 (d, J=7.0 Гц, 3H). ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.45 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=485.05$ (M+H)⁺.

Пример 200: диастереоизомер 2; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этил}бензамид.

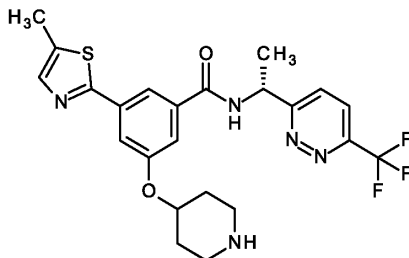
СКФХ хиральную очистку (метод 3) выполняли на 41 мг смеси диастереоизомера 1 (пример 199) и диастереоизомера 2 (пример 200) с получением 16.1 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 3): 100% е.е., В.у.=2.81 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.86 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.89 (d, J=7.1 Гц, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.11-5.03 (m, 1H), 4.06-3.99 (m, 3H), 3.93 (td, J=8.4, 4.3 Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.91 (d, J=7.0 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.45 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=485.0$ (M+H)⁺.

Пример 201: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(пиперидин-4-илокси)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид



К раствору промежуточного соединения 41 (178 мг, 0.30 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (0.23 мл, 3.0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили 1 М раствором NaOH (5 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (2×5 мл), и объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (силикагель, элюирование смесями гептаны-EtOAc, от 1:4 до 0:1, с последующим элюированием смесями EtOAc-MeOH, от 1:0 до 4:1). Содержащие продукт фракции концентрировали и остаток лиофилизировали из смеси MeCN/вода с получением 101.3 мг (выход 69%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

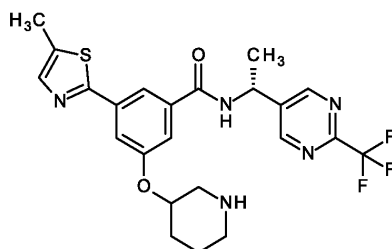
¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.86 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.82 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.58 (dd, J=2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.52 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.46 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.53 (tt, J=8.0, 3.8 Гц, 1H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.53 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.76 (d, J=7.0 Гц, 3H), 1.74-1.65 (m, 2H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.02 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=492.2$ (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для примера 201, следующие примеры получали, используя ТФУ и подходящие N-Вос-защищенные аминные исходные вещества.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
202		3-(2-Азаспиро[3.3]гепт-6-илокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 9.22 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.41 (d, J = 10.2 Гц, 2H), 5.29 (p, J = 7.0 Гц, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.81 (dd, J = 12.4, 6.8 Гц, 2H), 2.30 (dd, J = 13.2, 6.6 Гц, 2H), 1.61 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.20 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 504(M+H) ⁺ .
203		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-пирролидин-3-илокси]-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.96 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.54 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.51 (m, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 6.89 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.06 – 4.94 (m, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 3.18 – 2.99 (m, 2H), 2.61 – 2.50 (m, 3H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.03 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 478.1 (M+H) ⁺ .
204		3-([3-Фторпиперидин-4-ил]окси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил)бензамид, в виде смеси <i>цис</i> -изомеров	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.86 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.64 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 5.35 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 4.66 – 4.49 (m, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 3.05 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 2.88 (dd, J = 13.0, 7.4 Гц, 1H), 2.74 (dd, J = 12.6, 9.3 Гц, 1H), 2.54 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.17 (d, J = 10.7 Гц, 1H), 1.71 (t, J = 7.3 Гц, 4H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.28 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 510 (M+H) ⁺ .

Пример 205 (диастереоизомер 1) и пример 206 (диастереоизомер 2): 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(пиперидин-3-илокси)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил)бензамид, образованный в виде смеси 2-х диастереоизомеров



К раствору примера 190 (189 мг, 0.32 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (0.25 мл, 3.19 ммоль) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток вносили в воду (1 мл) и подщелачивали до pH 12 с помощью 10 М раствора NaOH с получением белого осадка. Осадок растворяли и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 160 мг (количественный выход) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] 9.17 (d, J=7.1 Гц, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.48 (dt, J=7.5, 3.9 Гц, 1H), 3.15 (d, J=12.2 Гц, 1H), 2.82 (dt, J=11.8, 4.4 Гц, 1H), 2.62 (dt, J=30.0, 8.9 Гц, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.61 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.49 (ddt, J=13.1, 9.3, 5.1 Гц, 1H).

Пример 205: диастереоизомер 1; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(пиперидин-3-илокси)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил)бензамид.

ВЭЖХ хиральную очистку (метод 4) выполняли на 60 мг смеси диастереоизомера 1 (пример 205) и диастереоизомера 2 (пример 206) с получением 24.6 мг указанного в заголовке соединения.

ВЭЖХ хиральный анализ (метод 4): 100% е.е., В.у.=10.2 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ [м.д.] 9.18 (d, 1H), 9.12 (s, 2H), 7.91 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.58-7.55 (m,

1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.48 (tt, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.64-1.44 (m, 5H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.08 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=492$ (MH)⁺.

Пример 206: диастереоизомер 2; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(пиперидин-3-илокси)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид.

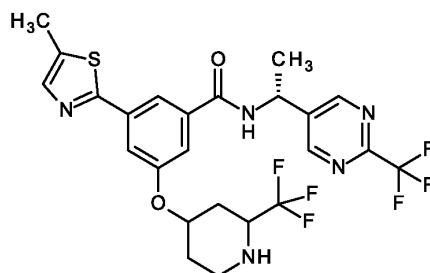
ВЭЖХ хиральную очистку (метод 4) выполняли на 60 мг смеси диастереоизомера 1 (пример 205) и диастереоизомера 2 (пример 206) с получением 24.6 мг указанного в заголовке соединения.

ВЭЖХ хиральный анализ (метод 4): 96% е.е., В.у.=12.4 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] 9.17 (d, J=7.1 Гц, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.42 (dt, J=8.2, 4.2 Гц, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.64-1.41 (m, 5H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.08 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=492$ (MH)⁺.

Промежуточное соединение 67 образовывалось в виде смеси двух Цис Изомеров. СКФХ хиральная очистка (метод 5) обеспечивала пример 207 (Цис Изомер 1) и пример 208 (Цис Изомер 2).



Пример 207: Цис Изомер 1; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[2-(трифторметил)пиперидин-4-ил]окси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид.

СКФХ хиральная очистка (метод 5) 46.9 мг промежуточного соединения 67 давала 15.3 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 2): 99.6% е.е., В.у.=1.66 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.96 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 6.63 (d, J=6.5 Гц, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.47 (ddd, J=15.5, 11.0, 4.4 Гц, 1H), 3.36-3.23 (m, 2H), 2.80 (td, J=12.6, 2.4 Гц, 1H), 2.57 (d, J=1.0 Гц, 3H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.75 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.68-1.60 (m, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.69 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=560$ (M+H)⁺.

Пример 208: Цис Изомер 2; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[2-(трифторметил)пиперидин-4-ил]окси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид.

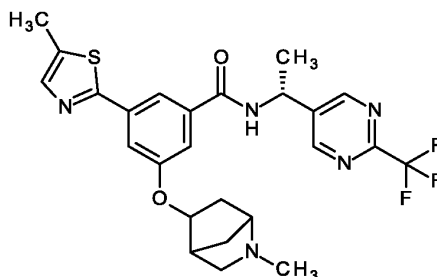
Хиральная очистка (метод 5) 46.9 мг промежуточного соединения 67 давала 14.1 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 5): 99.6% е.е., В.у.=1.87 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 6.61 (d, J=6.4 Гц, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 1H), 3.32-3.19 (m, 2H), 2.78 (td, J=12.6, 2.3 Гц, 1H), 2.54 (d, J=0.9 Гц, 3H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.72 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.67-1.59 (m, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.70 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=560$ (M+H)⁺.

Пример 209: 3-{[2-метил-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид



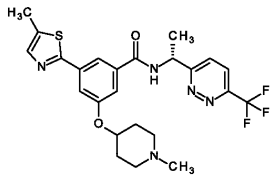
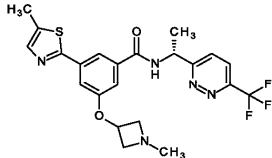
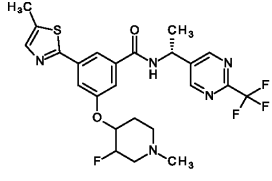
Промежуточное соединение 74 (30 мг, 0.06 ммоль), формальдегид (37%-ный в воде) (22.32 мкл, 0.3 ммоль) и уксусную кислоту (5.12 мкл, 0.09 ммоль) объединяли в MeOH (2 мл) и добавляли СТАВ (37.88 мг, 0.18 ммоль). Полученный раствор, перед тем, как концентрировали при пониженном давлении, перемешивали при КТ в течение 1 ч. Полученный остаток вносили в насыщенный раствор NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенную органику промывали водой и сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) и лиофилизировали из смеси MeCN/вода с получением 13.7 мг (выход 44%)

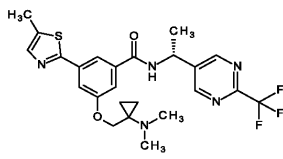
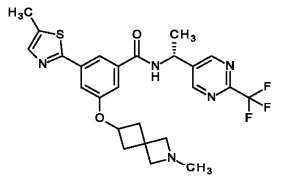
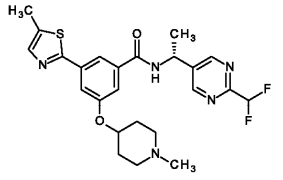
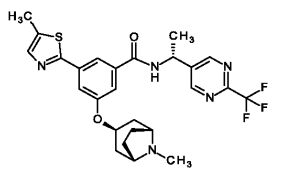
указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.82 (t, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 6.60 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.38 (d, $J=6.1$ Гц, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, $J=3.4$ Гц, 1H), 2.53 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.77 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 1.71 (d, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.48 (d, $J=13.8$ Гц, 1H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.21 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=518.1$ (M+H) $^+$.

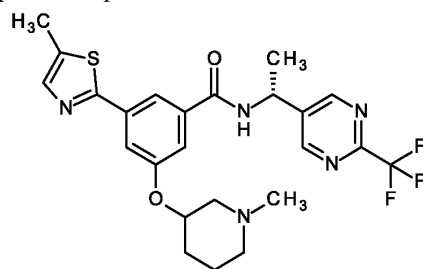
По аналогии с методикой, описанной для примера 220/Примера 221, следующие примеры получали, используя STAB и подходящие аминные исходные вещества.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
210		3-[(1-Метилпиперидин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d): δ [м.д.] 7.86 (t, $J = 1.4$ Гц, 1H), 7.82 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.74 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.53 – 4.45 (m, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.53 (d, $J = 1.1$ Гц, 3H), 2.40 – 2.27 (m, 5H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 7.0$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.06 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 506.3$ (M+H) $^+$.
211		3-[(1-Метилазетидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид	^1H ЯМР (250 МГц, Хлороформ- d): δ [м.д.] 7.88 (s, 3H), 7.82 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.74 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.62 – 7.36 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 1.6$ Гц, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.84 (p, $J = 5.6$ Гц, 1H), 3.84 (td, $J = 6.0, 2.4$ Гц, 2H), 3.14 (dt, $J = 7.2, 3.3$ Гц, 2H), 2.51 (d, $J = 1.0$ Гц, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.74 (d, $J = 7.0$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 1.90 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 478$ (M+H) $^+$.
212		3-[(3-Фтор-1-метилпиперидин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде отдельного неизвестного изомера	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.58 (dt, $J = 2.6, 1.4$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 6.3$ Гц, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.71 (dtd, $J = 49.1, 8.0, 4.4$ Гц, 1H), 4.44 (tt, $J = 11.3, 5.8$ Гц, 1H), 3.04 (t, $J = 12.4$ Гц, 1H), 2.70 (d, $J = 11.5$ Гц, 1H), 2.54 (d, $J = 1.1$ Гц, 3H), 2.35 (s, 4H), 2.28 – 2.15 (m, 2H), 1.80 (tdd, $J = 13.6, 10.0, 3.8$ Гц, 1H), 1.72 (d, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.12 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 524.2$ (M+H) $^+$.

213		3-[(1-(Диметиламино)циклопропил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 6.63 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 3H), 2.51 (s, 6H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 0.81 (s, 2H), 0.75 – 0.68 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.46 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 506.0 (M+H) ⁺ .
214		3-[(2-Метил-2-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.89 (s, 2H), 7.81 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.60 (p, 1H), 3.25 – 3.20 (m, 2H), 3.20 – 3.15 (m, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 2.48 (d, 3H), 2.27 – 2.20 (m, 5H), 1.64 (d, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.21 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 518 (M+H) ⁺ .
215		N-[(1R)-1-[2-(дифторметил)пиримидин-5-ил]этил]-3-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.89 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 6.78 – 6.52 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 4.47 – 4.42 (m, 1H), 2.73 – 2.64 (m, 2H), 2.52 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.35 – 2.25 (m, 5H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.69 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 1.85 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 488.2 (M+H) ⁺ .
216		3-[[3-(Эндо)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.78 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 2.2, 1.5 Гц, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 6.73 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.64 (t, J = 4.9 Гц, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 – 2.18 (m, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 4H), 1.95 (d, J = 14.6 Гц, 2H), 1.72 (d, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.43 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 532.1 (M+H) ⁺ .

217		3-[(3-Экзо)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]окси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.92 (s, 2H), 7.81 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.47 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 6.75 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.60 (ddd, J = 16.6, 10.6, 6.1 Гц, 1H), 3.28 – 3.24 (m, 2H), 2.52 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.11 – 2.04 (m, 2H), 2.02 – 1.96 (m, 2H), 1.84 (t, J = 11.9 Гц, 2H), 1.70 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.68 – 1.63 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.36 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 532.1 (M+H) ⁺ .
218		3-[(4aS,7R,7aR)-4-метилоктагидроциклопента[b][1,4]оксазин-7-ил]окси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.90 – 7.78 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.80 – 4.56 (m, 1H), 3.98 (d, J = 11.7 Гц, 1H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 3.73 – 3.57 (m, 1H), 2.84 – 2.67 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.70 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.70 – 1.55 (m, 1H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.19 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 548.2 (M+H) ⁺ .
219		3-[(4aS,7S,7aR)-4-метилоктагидроциклопента[b][1,4]оксазин-7-ил]окси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): δ [м.д.] 9.16 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.93 – 3.74 (m, 1H), 3.67 – 3.54 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 2.33 – 1.84 (m, 7H), 1.68 (dt, J = 15.5, 8.6 Гц, 1H), 1.60 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.41 – 1.17 (m, 1H), пик CH ₃ тиазола скрыт растворителем. ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.18 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 548.1 (M+H) ⁺ .

Пример 220 (диастереоизомер 1) и пример 221 (диастереоизомер 2): 3-[(1-метилпиперидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, образованный в виде смеси 2-х диастереоизомеров



Промежуточное соединение 40 (93 мг, 0.189 ммоль), 37%-ный раствор формальдегида в воде (0.07 мл, 0.946 ммоль) и уксусную кислоту (0.02 мл, 0.378 ммоль) объединяли в метаноле (1 мл) и порциями добавляли СТАВ (60 мг, 0.28 ммоль). Полученный раствор, перед тем, как концентрировали при пониженном давлении, перемешивали при КТ в течение 2 ч. Остаток вносили в воду (1 мл) и подщелачивали до pH 5 с помощью 10 М раствора гидроксида натрия и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали, упаривали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением 59 мг (выход 62%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] 9.17 (d, J=7.1 Гц, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.48 (dt, J=7.5, 3.9 Гц, 1H), 3.15 (d, J=12.2 Гц, 1H), 2.82 (dt, J=11.8, 4.4 Гц, 1H), 2.62 (dt, J=30.0, 8.9 Гц, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.61 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.49 (ddt, J=13.1, 9.3, 5.1 Гц, 1H).

Пример 220: диастереоизомер 1; 3-[(1-метилпиперидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид.

СКФХ хиральная очистка (метод 6) 56 мг смеси диастереоизомера 1 (пример 220) и диастереоизо-

мера 2 (пример 221) давала 29 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 6): 99.8% е.е., В.у.=2.01 мин.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.86 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.57 (dd, $J=2.3, 1.5$ Гц, 1H), 7.50 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.80 (d, $J=6.6$ Гц, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.54 (dt, $J=7.2, 3.7$ Гц, 1H), 2.78 (d, $J=10.4$ Гц, 1H), 2.52 (d, $J=1.1$ Гц, 4H), 2.39 (s, 1H), 2.29 (s, 4H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.70 (d, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.63 (dd, $J=10.6, 5.5$ Гц, 2H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.16 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=506$ (M+H) $^+$.

Пример 221: диастереоизомер 2; 3-[(1-метилпиперидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид.

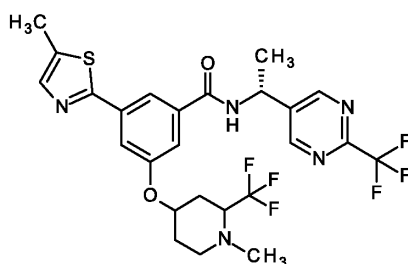
СКФХ хиральная очистка (метод 6) 56 мг смеси диастереоизомера 1 (пример 220) и диастереоизомера 2 (пример 221) давала 20.1 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 6): 95.1% е.е., В.у.=2.19 мин.

^1H ЯМР (250 МГц, MeOD): δ [м.д.] 9.01 (s, 2H), 7.91 (t, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 5.34 (q, 1H), 4.64-4.53 (m, 1H), 2.90 (d, 1H), 2.67-2.29 (m, 9H), 2.06-1.82 (m, 2H), 1.75-1.57 (m, 5H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.15 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=506$ (M+H) $^+$.

Пример 222 (Цис Изомер 1) и пример 223 (Цис Изомер 2): 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил]окси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, образованный в виде смеси цис-изомеров



Промежуточное соединение 67 (50 мг, 0.09 ммоль), 37%-ный раствор формальдегида в воде (33 мкл, 0.45 ммоль) и уксусную кислоту (5 мкл) объединяли в метаноле (3 мл) и добавляли СТАВ (57 мг, 0.27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. ЖХМС показывала неполное превращение. Реакционную смесь повторно обрабатывали 37%-ным раствором формальдегида в воде (33 мкл, 0.45 ммоль) и СТАВ (57 мг, 0.27 ммоль) и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакция требовала пяти дополнительных повторных обработок для доведения превращения до конца. Сырую реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток вносили в насыщенный раствор NaHCO_3 (2 мл) и экстрагировали ДХМ (3x2 мл). Объединенную органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали из смеси MeCN/вода с получением 46.6 мг (выход 86%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.85 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.61 (d, $J=4.7$ Гц, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.39 (dq, $J=9.9, 4.8, 4.2$ Гц, 1H), 3.03 (dt, $J=12.2, 3.5$ Гц, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (d, $J=12.6$ Гц, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.72 (d, $J=7.2$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.31 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=574.1$ (M+H) $^+$.

Пример 222: Цис Изомер 1; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил]окси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид.

СКФХ хиральная очистка (метод 7) 43.9 мг смеси Цис Изомера 1 (пример 222) и Цис Изомера 2 (пример 223) давала 11.7 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 7): 98.2% е.е., В.у.=1.51 мин.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.96 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 1H), 6.63 (d, $J=6.3$ Гц, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.56 (d, $J=0.9$ Гц, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.35 (d, $J=11.0$ Гц, 1H), 2.14 (d, $J=12.3$ Гц, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.75 (d, $J=7.2$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.26 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=574$ (M+H) $^+$.

Пример 223: Цис Изомер 2; 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-ил]окси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид.

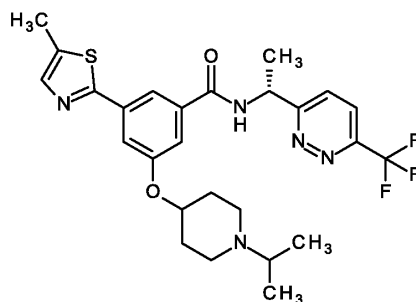
СКФХ Хиральная очистка (метод 7) 43.9 мг смеси Цис Изомера 1 (пример 222) и Цис Изомера 2 (пример 223) давала 9.5 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 7): 98.6% е.е., В.у.=1.76 мин.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.61 (d, $J=6.4$ Гц, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.40 (dt, $J=10.5, 5.9$ Гц, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (d, $J=11.7$ Гц, 1H), 2.31 (d, $J=12.5$ Гц, 1H), 2.13 (d, $J=13.4$ Гц, 1H), 1.80 (p, $J=12.4$ Гц, 2H), 1.72 (d, $J=7.2$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.27 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=574$ (M+H)⁺.

Пример 224: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}-N-{{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид



Пример 201 (50 мг, 0.1 ммоль) в DCE (1 мл), ацетоне (1 мл) и уксусной кислоте (50 мкл) перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли STAB (65 мг, 0.3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь повторно обрабатывали ацетоном (1 мл) и STAB (65 мг, 0.3 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь снова повторно обрабатывали ацетоном (3 мл) и STAB (130 мг, 0.6 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток вносили в насыщенный раствор NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенную органику сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение лиофилизировали из смеси ацетонитрил/вода с получением 48.0 мг (выход 88%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

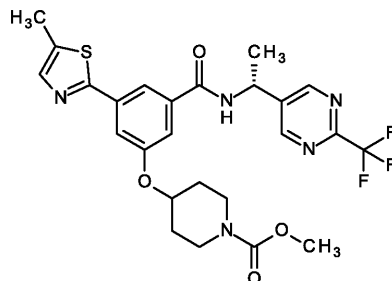
¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 7.87-7.84 (m, 1H), 7.82 (d, J=8.7, 1H), 7.74 (d, J=8.7, 1H), 7.57 (dd, J=2.3, 1.5, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.44 (d, J=7.2, 1H), 7.41 (dd, J=2.3, 1.6, 1H), 5.64-5.55 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 3H), 2.53 (d, J=1.1, 3H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.76 (d, J=7.0, 3H), 1.07 (d, J=6.5, 6H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.22 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=534.2$ (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для примера 224, следующий пример получали, используя STAB и подходящие кетонное и аминное исходные вещества.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
225		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.03 – 4.90 (m, 1H), 3.08 – 2.91 (m, 3H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 2.56 – 2.45 (m, 4H), 2.45 – 2.28 (m, 1H), 2.13 – 1.98 (m, 1H), 1.71 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.17 (d, J = 3.6 Гц, 3H), 1.14 (d, J = 3.6 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.35 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 520$ (M+H) ⁺ .

Пример 226: метил 4-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил}фенокси] пиперидин-1-карбоксилат



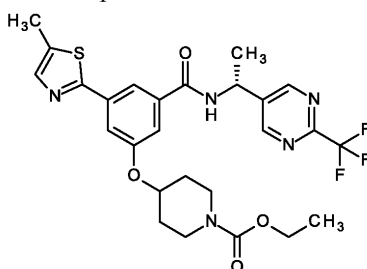
К раствору примера 138 (60 мг, 0.12 ммоль) и DIPEA (0.11 мл, 0.61 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли метилхлорформиат (0.028 мл, 0.37 ммоль) и полученный раствор перемешивали при КТ в течение 3 ч. Раствор разбавляли ДХМ (5 мл) и промывали водой (2 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (на предварительно заправленной колонке KP-SiO₂, элюирование смесями гептан-EtOAc). Очищенное вещество лиофилизировали из смеси MeCN/вода с получением 53 мг (выход 79%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.39 (s, 1H),

6.75 (d, J=6.6 Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.62 (tt, J=6.9, 3.4 Гц, 1H), 3.76-3.68 (m, 5H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.71 (d, J=7.2 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.53, МС (ESI-положит.) m/z=550 (M+H)⁺.

Пример 227: этил 4-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-({(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил} карбамоил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат

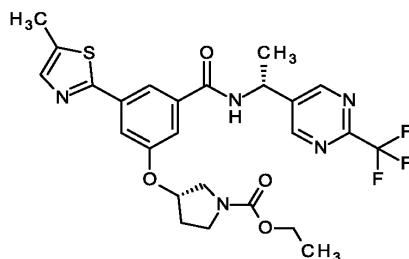


К раствору примера 138 (60 мг, 0.12 ммоль) и DIPEA (0.11 мл, 0.61 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли этилхлорформиат (0.035 мл, 0.37 ммоль) и полученный раствор перемешивали при КТ в течение 3 ч. Раствор разбавляли ДХМ (5 мл) и промывали водой (2 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (на предварительно заправленной колонке KP-SiO₂, элюирование смесями гептан-EtOAc). Очищенное вещество лиофилизировали из смеси MeCN/вода с получением 53 мг (выход 79%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.82 (t, J=1.3 Гц, 1H), 7.53 (dd, J=2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.52 d, J=1.1 Гц, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 6.74 (d, J=6.6 Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.53 (d, J=1.0 Гц, 3H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.71 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.27 (t, J=7.1 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.70, МС (ESI-положит.) m/z=564 (M+H)⁺.

Пример 228: этил (3S)-3-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-({(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил} карбамоил)фенокси]пирролидин-1-карбоксилат

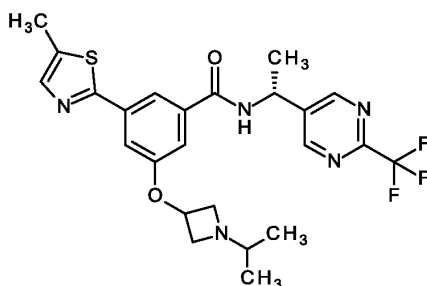


К раствору примера 203 (40 мг, 0.08 ммоль) и DIPEA (73 мкл, 0.42 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли этилхлорформиат (24 мкл, 0.25 ммоль) и полученный раствор перемешивали при КТ в течение 3 ч. Раствор разбавляли ДХМ (5 мл) и промывали водой (2 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (на предварительно заправленной колонке KP-SiO₂, элюирование смесями гептан-EtOAc, от 3:2 до 0:1). Очищенное вещество лиофилизировали из смеси MeCN/вода с получением 32.5 мг (выход 71%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.95 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.75 (d, J=6.8 Гц, 1H), 5.44-5.25 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.23-4.07 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.73 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.26 (m, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.52 мин, МС (ESI-положит.): m/z=550.15 (M+H)⁺.

Пример 229: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{[1-(пропан-2-ил)азетидин-3-ил]окси}-N-}-(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил} бензамид



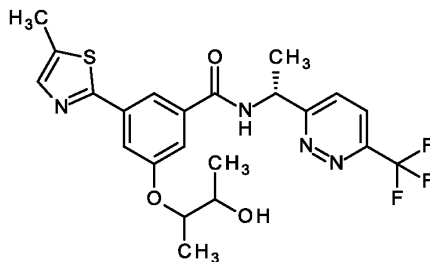
Раствор промежуточного соединения 35 (20 мг, 0.043 ммоль), 2-бромпропана (6.1 мкл, 0.065 ммоль)

и карбоната калия (11.9 мг, 0.086 ммоль) в ацетонитриле (0.5 мл) нагревали в микроволновой печи при 60°C в течение 10 мин, затем при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь повторно обрабатывали избытком 2-бромпропана (~50 мкл) и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью преп-ТСХ, элюируя 1% NH₃ в 5% MeOH в ДХМ. Затем вещество лиофилизировали из смеси MeCN/вода с получением 12.9 мг (выход 59%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.95 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.52 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.02-4.89 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.53 (d, J=1.0 Гц, 3H), 1.72 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.05 (d, J=6.2 Гц, 6H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.34 мин, МС (ESI-положит.): m/z=506.1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 93 образовывалось в виде смеси цис-изомеров. СКФХ хиральная очистка (метод 10) обеспечивала пример 230 (Цис Изомер 1) и пример 231 (Цис Изомер 2).



Пример 230: Цис Изомер 1; 3-[(3-гидроксибутан-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид.

СКФХ хиральная очистка (метод 10) 243 мг промежуточного соединения 93 давала 45.8 мг указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

СКФХ хиральный анализ (метод 10): 100% е.е., В.у.=1.59 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] 9.27 (d, J=7.0, 1H), 8.24 (d, J=8.8, 1H), 8.03 (d, J=8.8, 1H), 7.96-7.89 (m, 1H), 7.64 (d, J=1.2, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 5.54-5.41 (m, 1H), 4.85 (d, J=4.7, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 3.84-3.71 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 3H), 1.65 (d, J=7.2, 3H), 1.21 (d, J=6.2, 3H), 1.12 (d, J=6.4, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.11 мин, МС (ESI-положит.): m/z=481.1 (M+H)⁺.

Пример 231: Цис Изомер 2; 3-[(3-гидроксибутан-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид.

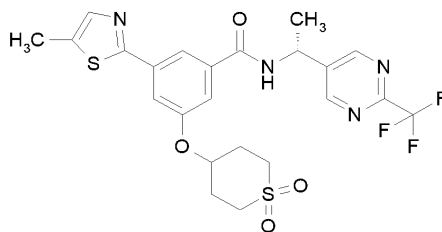
СКФХ хиральная очистка (метод 10) 243 мг промежуточного соединения 93 давала 43.8 мг указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

СКФХ хиральный анализ (метод 10): 100% е.е., В.у.=2.51 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSCM6): δ [м.д.] 9.27 (d, J=7.0, 1H), 8.24 (d, J=8.8, 1H), 8.03 (d, J=8.8, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.64 (d, J=1.2, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 5.52-5.45 (m, 1H), 4.84 (d, J=4.8, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 3H), 1.65 (d, J=7.2, 3H), 1.22 (d, J=6.2, 3H), 1.11 (d, J=6.4, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=3.10 мин, МС (ESI-положит.): m/z=481.1 (M+H)⁺.

Пример 232: 3-[(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид

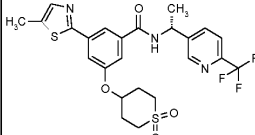
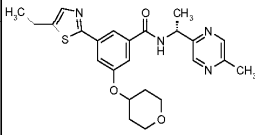
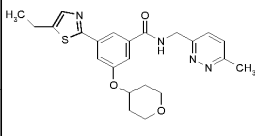
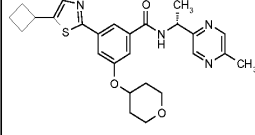
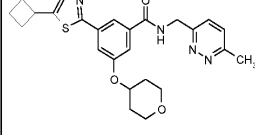
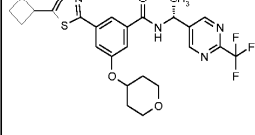
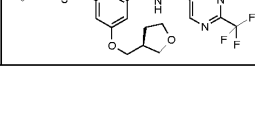


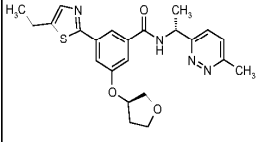
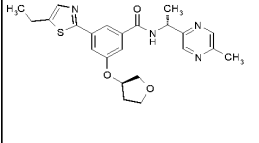
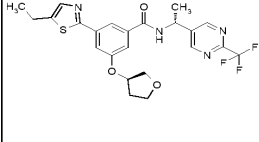
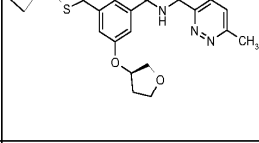
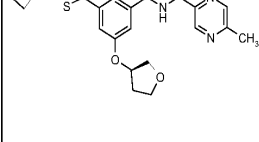
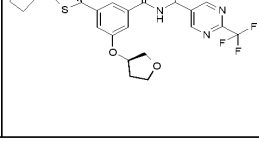
Смесь промежуточного соединения 5AZ (158 мг, 430 мкмоль), промежуточного соединения VI (103 мг, 451 мкмоль), НАТУ (229 мг, 602 мкмоль) и DIPEA (300 мкл, 1.7 ммоль) в ДМФА (3.0 мл) перемешивали при КТ до полного превращения. Реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении и оставшееся вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1) с получением 90 мг (выход 39%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.14 мин, МС ES⁺ m/z=541 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] 1.62 (d, 3H), 2.25 (d, 4H), 3.08-3.32 (т, 4H), 4.93 (br. s., 1H), 5.30 (t, 1H), 7.55-7.61 (т, 1H), 7.63-7.74 (т, 2H), 7.95 (s, 1H), 9.05-9.25 (т, 3H).

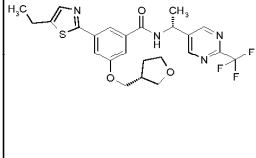
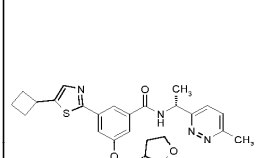
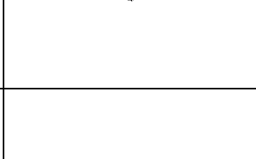
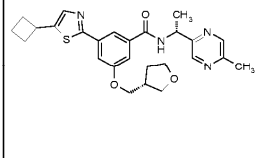
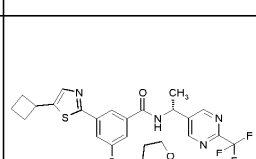
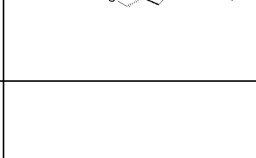
По аналогии с методикой, описанной для получения примера 232, были получены следующие производные:

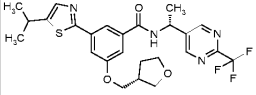
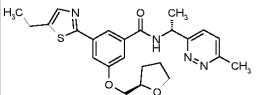
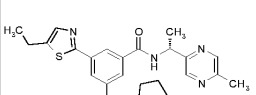
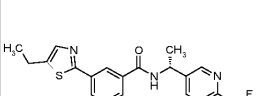
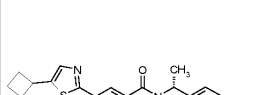
Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
233		3-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]бензамид	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ [м.д.] 1.61 (d, 3 H) 2.24 (m, 4 H) 3.10 - 3.31 (m, 4 H) 4.92 (t, 1 H) 5.30 (t, 1 H) 7.53 - 7.74 (m, 3 H) 7.95 (t, 1 H) 9.05 - 9.24 (m, 3 H). ЖХМС (метод 1): В.у. = 1.16 мин, МС ES^+ $m/z = 540$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
234		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.18 мин, МС ES^+ $m/z = 453$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.54 (d, 3 H) 1.58 - 1.70 (m, 2 H) 1.91 - 2.08 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.90 (dd, 2 H) 3.52 (m, 2 H) 3.85 (m, 2 H) 4.67 - 4.81 (m, 1 H) 5.12 - 5.31 (m, 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 2 H) 7.67 (t, 1 H) 7.94 (t, 1 H) 8.44 - 8.59 (m, 2 H) 9.02 - 9.14 (m, 1 H).
235		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{METANOL}-d_4$) δ [м.д.] 1.38 (t, 3 H) 1.72 - 1.87 (m, 2 H) 2.06 - 2.21 (m, 2 H) 2.69 (s, 3 H) 2.96 (dd, 2 H) 3.65 (s, 2 H) 3.94 - 4.06 (m, 2 H) 4.66 - 4.81 (m, 1 H) 4.87 (s, 2 H) 7.55 (dd, 1 H) 7.59 - 7.65 (m, 2 H) 7.66 - 7.76 (m, 2 H) 7.97 (t, 1 H).
236		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.31 мин, МС ES^+ $m/z = 479$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ [м.д.] 1.54 (d, 3 H) 1.64 (m, 2 H) 1.85 - 1.94 (m, 1 H) 1.95 - 2.05 (m, 3 H) 2.08 - 2.20 (m, 2 H) 2.43 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 3.44 - 3.59 (m, 2 H) 3.76 - 3.91 (m, 3 H) 4.76 (s, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 7.48 - 7.63 (m, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.95 (t, 1 H) 8.45 - 8.60 (m, 2 H) 9.09 (d, 1 H).
237		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ [м.д.] 1.64 (s, 2 H) 1.82 - 1.94 (m, 1 H) 2.00 (m, 3 H) 2.13 (m, 2 H) 2.43 (m, 2 H) 2.60 (s, 3 H) 3.43 - 3.60 (m, 2 H) 3.74 - 3.93 (m, 3 H) 4.73 (m, 3 H) 7.48 - 7.64 (m, 4 H) 7.68 (d, 1 H) 7.98 (t, 1 H) 9.38 (s, 1 H).
238		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.42 мин, МС ES^+ $m/z = 533$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ [м.д.] 1.52 - 1.71 (m, 5 H) 1.81 - 1.94 (m, 1 H) 1.95 - 2.06 (m, 3 H) 2.08 - 2.21 (m, 2 H) 2.35 - 2.47 (m, 2 H) 3.52 (m, 2 H) 3.72 - 3.95 (m, 3 H) 4.69 - 4.84 (m, 1 H) 5.29 (s, 1 H) 7.53 (dd, 1 H) 7.57 - 7.63 (m, 1 H) 7.68 (d, 1 H) 7.94 (t, 1 H) 9.06 - 9.20 (m, 3 H).
239		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 2): в.у.: 1.42 мин, МС ES^+ $m/z = 533$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1.61 (d, 3 H) 1.66 - 1.78 (m, 1 H) 1.81 - 1.95 (m, 1

		(трифторметил)пиримидин-5-ил}этил}бензамид	¹ H 1.95 - 2.08 (m, 2 H) 2.09 - 2.23 (m, 2 H) 2.43 (dt, 2 H) 2.62 - 2.75 (m, 1 H) 3.51 - 3.71 (m, 2 H) 3.73 - 3.90 (m, 3 H) 3.95 - 4.17 (m, 2 H) 5.30 (s, 1 H) 7.50 - 7.61 (m, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.95 (t, 1 H) 9.07 - 9.20 (m, 3 H).
240		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.04 мин, MS ES+ m/z = 439 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.59 (d, 3 H) 1.93 - 2.09 (m, 1 H) 2.18 - 2.31 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.90 (dd, 2 H) 3.71 - 4.00 (m, 4 H) 5.21 (d, 1 H) 5.37 (m, 1 H) 7.46 - 7.56 (m, 3 H) 7.56 - 7.63 (m, 1 H) 7.68 (t, 1 H) 7.97 (t, 1 H) 9.14 (d, 1 H).
241		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.14 мин, MS ES+ m/z = 439 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.54 (d, 3 H) 1.95 - 2.05 (m, 1 H) 2.16 - 2.32 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.85 - 2.99 (m, 2 H) 3.72 - 3.97 (m, 4 H) 5.14 - 5.29 (m, 2 H) 7.44 - 7.57 (m, 1 H) 7.68 (t, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 8.49 (d, 1 H) 8.56 (d, 1 H) 9.10 (d, 1 H).
242		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.28 мин, MS ES+ m/z = 493 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.61 (d, 3 H) 1.93 - 2.07 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.83 - 2.98 (m, 2 H) 3.72 - 3.97 (m, 4 H) 5.21 (d, 1 H) 5.30 (t, 1 H) 7.52 (m, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 7.94 (t, 1 H) 9.07 - 9.22 (m, 3 H).
243		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.17 мин, MS ES+ m/z = 465 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.59 (d, 3 H) 1.79 - 2.07 (m, 3 H) 2.09 - 2.31 (m, 3 H) 2.36 - 2.48 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 3.69 - 3.98 (m, 5 H) 5.21 (d, 1 H) 5.37 (t, 1 H) 7.46 - 7.64 (m, 4 H) 7.69 (d, 1 H) 7.98 (t, 1 H) 9.14 (d, 1 H).
244		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.26 мин, MS ES+ m/z = 465 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.55 (d, 3 H) 1.84 - 2.07 (m, 3 H) 2.08 - 2.31 (m, 3 H) 2.39 - 2.46 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 3.72 - 3.98 (m, 5 H) 5.13 - 5.30 (m, 2 H) 7.53 (dt, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.97 (t, 1 H) 8.49 (d, 1 H) 8.56 (d, 1 H) 9.08 (d, 1 H).
245		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.39 мин, MS ES+ m/z = 519 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.61 (d, 3 H) 1.81 - 2.07 (m, 3 H) 2.08 - 2.35 (m, 3 H) 2.44 (dt, 2 H) 3.72 - 3.98 (m, 5 H) 5.21 (d, 1 H) 5.30 (t, 1 H) 7.45 - 7.59 (m, 2 H) 7.69 (d, 1 H) 7.95 (t, 1 H) 9.05 - 9.21 (m, 3 H).

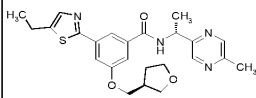
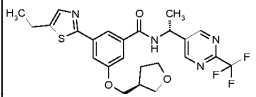
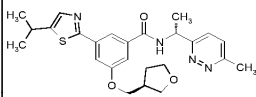
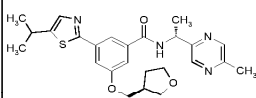
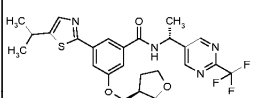
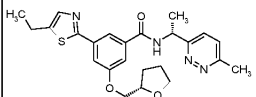
246		N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.12 мин, МС ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.59 (d, 3 H) 1.90 - 2.07 (m, 1 H) 2.25 (s, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 3.28 (d, 1 H) 3.70 - 3.99 (m, 4 H) 5.21 (d, 1 H) 5.37 (t, 1 H) 7.48 - 7.64 (m, 4 H) 7.69 (d, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 9.13 (d, 1 H).
247		N-[(1R)-1-(5-метилпиридазин-2-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.21 мин, МС ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.55 (d, 3 H) 1.95 - 2.06 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 3.28 (m, 1 H) 3.71 - 4.00 (m, 4 H) 5.15 - 5.32 (m, 2 H) 7.53 (m, 2 H) 7.69 (d, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 8.56 (d, 1 H) 9.08 (d, 1 H).
248		3-[5-(Пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.34 мин, МС ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.61 (d, 3 H) 1.93 - 2.07 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.67 - 4.01 (m, 4 H) 5.21 (d, 1 H) 5.30 (t, 1 H) 7.45 - 7.59 (m, 2 H) 7.69 (d, 1 H) 7.95 (t, 1 H) 9.06 - 9.20 (m, 3 H).
249		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.04 мин, МС ES+ m/z = 439 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.59 (d, 3 H) 1.95 - 2.07 (m, 1 H) 2.18 - 2.31 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.81 - 2.98 (m, 2 H) 3.71 - 3.97 (m, 4 H) 5.21 (d, 1 H) 5.37 (t, 1 H) 7.49 - 7.63 (m, 4 H) 7.68 (t, 1 H) 7.97 (t, 1 H) 9.14 (d, 1 H).
250		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиридазин-2-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.13 мин, МС ES+ m/z = 439 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.54 (d, 3 H) 2.02 (m, 1 H) 2.19 - 2.31 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.82 - 2.99 (m, 2 H) 3.70 - 4.00 (m, 4 H) 5.13 - 5.31 (m, 2 H) 7.53 (m, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 8.45 - 8.61 (m, 2 H) 9.08 (d, 1 H).
251		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.28 мин, МС ES+ m/z = 493 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.61 (d, 3 H) 1.89 - 2.09 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.90 (q, 2 H) 3.69 - 3.99 (m, 4 H) 5.21 (d, 1 H) 5.30 (t, 1 H) 7.43 - 7.58 (m, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 7.89 - 8.00 (m, 1 H) 9.06 - 9.20 (m, 3 H).
252		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.17 мин, МС ES+ m/z = 465 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.59 (d, 3 H) 1.84 - 2.08 (m, 3 H) 2.09 - 2.34 (m, 3 H) 2.44 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 3.74 - 3.95 (m, 5 H) 5.21 (d, 1 H) 5.37 (m, 1 H) 7.50 - 7.63 (m, 4 H) 7.68 (d, 1 H) 7.98 (t, 1 H) 9.13 (d, 1 H).

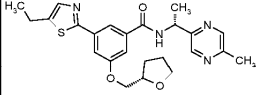
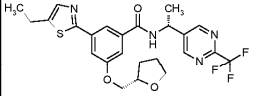
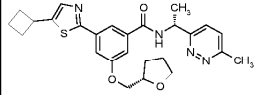
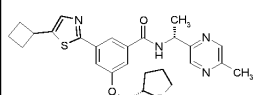
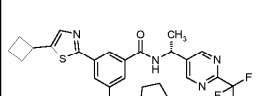
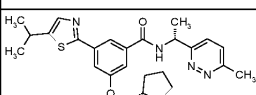
253		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.26 мин, МС ES+ m/z = 465 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.55 (d, 3 H) 1.83 - 2.07 (m, 3 H) 2.08 - 2.31 (m, 3 H) 2.39 - 2.46 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 3.73 - 3.97 (m, 5 H) 5.13 - 5.31 (m, 2 H) 7.45 - 7.58 (m, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.97 (t, 1 H) 8.43 - 8.62 (m, 2 H) 9.08 (d, 1 H).
254		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.39 мин, МС ES+ m/z = 519 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.61 (d, 3 H) 1.79 - 2.06 (m, 3 H) 2.08 - 2.36 (m, 3 H) 2.36 - 2.47 (m, 2 H) 3.66 - 3.98 (m, 5 H) 5.21 (d, 1 H) 5.30 (t, 1 H) 7.44 - 7.59 (m, 2 H) 7.69 (d, 1 H) 7.95 (t, 1 H) 9.08 - 9.22 (m, 3 H).
255		N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.12 мин, МС ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.59 (d, 3 H) 1.92 - 2.09 (m, 1 H) 2.17 - 2.31 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 3.28 (m, 1 H) 3.70 - 3.98 (m, 4 H) 5.13 - 5.26 (m, 1 H) 5.37 (m, 1 H) 7.48 - 7.63 (m, 4 H) 7.69 (d, 1 H) 7.97 (t, 1 H) 9.14 (d, 1 H).
256		N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.21 мин, МС ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.54 (d, 3 H) 1.92 - 2.09 (m, 1 H) 2.17 - 2.32 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 3.28 (m, 1 H) 3.70 - 3.99 (m, 4 H) 5.15 - 5.31 (m, 2 H) 7.44 - 7.58 (m, 2 H) 7.69 (d, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 8.43 - 8.60 (m, 2 H) 9.09 (d, 1 H).
257		3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.34 мин, МС ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.61 (d, 3 H) 1.93 - 2.08 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.71 - 3.97 (m, 4 H) 5.16 - 5.24 (m, 1 H) 5.30 (t, 1 H) 7.43 - 7.61 (m, 2 H) 7.69 (d, 1 H) 7.95 (t, 1 H) 9.07 - 9.24 (m, 3 H).
258		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.10 мин, МС ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.59 (d, 3 H) 1.64 - 1.79 (m, 1 H) 1.95 - 2.13 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.63 - 2.76 (m, 1 H) 2.85 - 2.98 (m, 2 H) 3.58 (dd, 1 H) 3.68 (m, 1 H) 3.73 - 3.87 (m, 2 H) 4.05 (m, 2 H) 5.37 (t, 1 H) 7.46 - 7.63 (m, 4 H) 7.67 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 9.12 (d, 1 H).
259		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.18 мин, МС ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.55 (d, 3 H) 1.72 (m, 1 H) 1.95 - 2.11 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.60 - 2.77 (m, 1 H) 2.81 - 2.97 (m, 2 H) 3.58 (dd, 1 H)

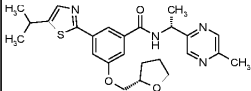
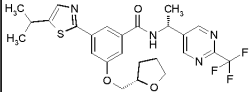
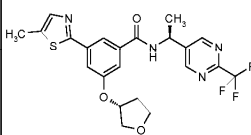
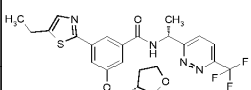
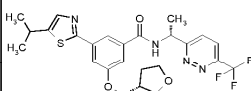
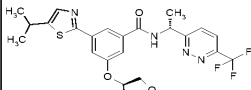
			3.62 - 3.71 (m, 1 H) 3.73 - 3.89 (m, 2 H) 3.94 - 4.16 (m, 2 H) 5.23 (t, 1 H) 7.51 - 7.60 (m, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 7.95 (t, 1 H) 8.43 - 8.60 (m, 2 H) 9.07 (d, 1 H).
260		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.32 мин, МС ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.61 (d, 3 H) 1.65 - 1.78 (m, 1 H) 1.95 - 2.13 (m, 1 H) 2.60 - 2.77 (m, 1 H) 2.90 (dd, 2 H) 3.57 (dd, 1 H) 3.67 (d, 1 H) 3.74 - 3.88 (m, 2 H) 4.05 (dd, 2 H) 5.30 (m, 1 H) 7.55 (dt, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 7.94 (t, 1 H) 9.07 - 9.21 (m, 3 H).
261		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.22 мин, МС ES+ m/z = 479 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.59 (d, 3 H) 1.64 - 1.76 (m, 1 H) 1.82 - 1.95 (m, 1 H) 1.96 - 2.22 (m, 4 H) 2.35 - 2.48 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 2.63 - 2.74 (m, 1 H) 3.58 (dd, 1 H) 3.67 (d, 1 H) 3.74 - 3.90 (m, 3 H) 3.96 - 4.16 (m, 2 H) 5.37 (m, 1 H) 7.45 - 7.62 (m, 4 H) 7.68 (d, 1 H) 7.97 (t, 1 H) 9.12 (d, 1 H).
262		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.31 мин, МС ES+ m/z = 479 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.55 (d, 3 H) 1.65 - 1.76 (m, 1 H) 1.84 - 2.21 (m, 5 H) 2.43 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.62 - 2.73 (m, 1 H) 3.58 (dd, 1 H) 3.67 (d, 1 H) 3.73 - 3.90 (m, 3 H) 3.95 - 4.14 (m, 2 H) 5.16 - 5.30 (m, 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 2 H) 7.67 (d, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 8.44 - 8.61 (m, 2 H) 9.07 (d, 1 H).
263		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.43 мин, МС ES+ m/z = 533 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.61 (d, 3 H) 1.66 - 1.77 (m, 1 H) 1.84 - 2.21 (m, 5 H) 2.43 (m, 2 H) 2.61 - 2.75 (m, 1 H) 3.57 (dd, 1 H) 3.67 (d, 1 H) 3.73 - 3.89 (m, 3 H) 3.96 - 4.13 (m, 2 H) 5.30 (m, 1 H) 7.55 (dt, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 9.06 - 9.21 (m, 3 H).
264		N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.17 мин, МС ES+ m/z = 467 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.59 (d, 3 H) 1.64 - 1.78 (m, 1 H) 1.97 - 2.11 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.63 - 2.75 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.58 (dd, 1 H) 3.67 (d, 1 H) 3.74 - 3.88 (m, 2 H) 3.96 - 4.14 (m, 2 H) 5.37 (t, 1 H) 7.45 - 7.64 (m, 4 H) 7.68 (d, 1 H) 7.97 (t, 1 H) 9.12 (d, 1 H).
265		N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.26 мин, МС ES+ m/z = 467 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.55 (d, 3 H) 1.63 - 1.79 (m, 1 H) 1.94 - 2.12 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.59 - 2.79 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.58 (dd, 1

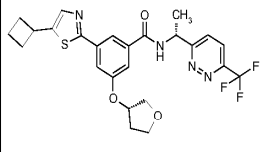
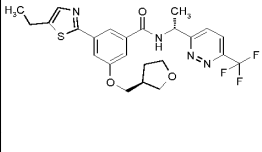
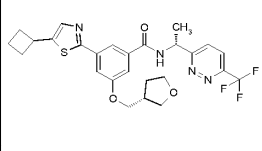
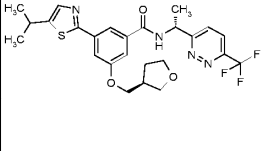
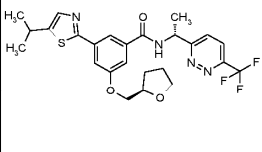
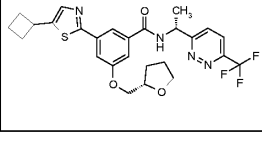
			H) 3.67 (d, 1 H) 3.73 - 3.88 (m, 2 H) 4.05 (m, 2 H) 5.24 (m, 1 H) 7.55 (dt, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 8.42 - 8.60 (m, 2 H) 9.07 (d, 1 H).
266		3-[5-(Пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.38 мин, МС ES+ m/z = 521 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.61 (d, 3 H) 1.71 (m, 1 H) 1.96 - 2.12 (m, 1 H) 2.68 (m, 1 H) 3.24 - 3.30 (m, 1 H) 3.57 (dd, 1 H) 3.61 - 3.71 (m, 1 H) 3.72 - 3.86 (m, 2 H) 3.96 - 4.15 (m, 2 H) 5.30 (t, 1 H) 7.55 (dt, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.94 (t, 1 H) 9.07 - 9.21 (m, 3 H).
267		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.11 мин, МС ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.59 (d, 3 H) 1.67 - 1.78 (m, 1 H) 1.79 - 1.95 (m, 2 H) 1.96 - 2.10 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.90 (m, 2 H) 3.63 - 3.73 (m, 1 H) 3.75 - 3.86 (m, 1 H) 3.97 - 4.13 (m, 2 H) 4.15 - 4.27 (m, 1 H) 5.37 (t, 1 H) 7.47 - 7.62 (m, 4 H) 7.67 (t, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 9.14 (d, 1 H).
268		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпирозин-2-ил)этил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.20 мин, МС ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.54 (d, 3 H) 1.67 - 1.77 (m, 1 H) 1.78 - 1.95 (m, 2 H) 1.96 - 2.07 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.90 (m, 2 H) 3.60 - 3.74 (m, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 1 H) 3.98 - 4.14 (m, 2 H) 4.14 - 4.28 (m, 1 H) 5.23 (m, 1 H) 7.55 (d, 2 H) 7.67 (t, 1 H) 7.95 (t, 1 H) 8.43 - 8.61 (m, 2 H) 9.09 (d, 1 H).
269		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.34 мин, МС ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.61 (d, 3 H) 1.75 (m, 1 H) 1.85 (m, 2 H) 1.96 - 2.08 (m, 1 H) 2.90 (m, 2 H) 3.62 - 3.74 (m, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 1 H) 4.00 - 4.14 (m, 2 H) 4.14 - 4.25 (m, 1 H) 5.30 (t, 1 H) 7.48 - 7.60 (m, 2 H) 7.68 (t, 1 H) 7.93 (t, 1 H) 9.07 - 9.20 (m, 3 H).
270		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.24 мин, МС ES+ m/z = 479 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.59 (d, 3 H) 1.75 (m, 1 H) 1.80 - 1.94 (m, 3 H) 1.96 - 2.07 (m, 2 H) 2.08 - 2.23 (m, 2 H) 2.37 - 2.47 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 3.64 - 3.74 (m, 1 H) 3.75 - 3.87 (m, 2 H) 3.98 - 4.14 (m, 2 H) 4.15 - 4.26 (m, 1 H) 5.37 (t, 1 H) 7.45 - 7.63 (m, 4 H) 7.68 (d, 1 H) 7.97 (t, 1 H) 9.13 (d, 1 H).

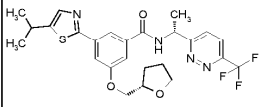
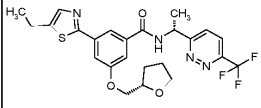
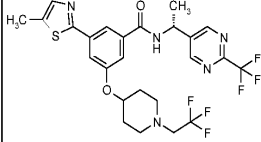
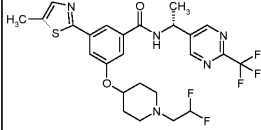
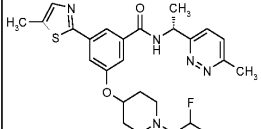
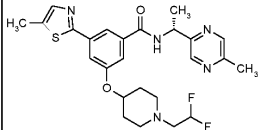
271		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.32 мин, МС ES+ m/z = 479 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.55 (d, 3 H) 1.75 (m, 1 H) 1.79 - 1.94 (m, 3 H) 1.96 - 2.07 (m, 2 H) 2.08 - 2.22 (m, 2 H) 2.38 - 2.46 (m, 2 H) 2.46 - 2.48 (s, 3 H) 3.64 - 3.75 (m, 1 H) 3.76 - 3.88 (m, 2 H) 4.01 - 4.13 (m, 2 H) 4.14 - 4.26 (m, 1 H) 5.23 (t, 1 H) 7.51 - 7.60 (m, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 8.46 - 8.58 (m, 2 H) 9.08 (d, 1 H).
272		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.44 мин, МС ES+ m/z = 533 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.61 (d, 3 H) 1.67 - 1.78 (m, 1 H) 1.79 - 2.07 (m, 5 H) 2.08 - 2.21 (m, 2 H) 2.37 - 2.46 (m, 2 H) 3.64 - 3.74 (m, 1 H) 3.76 - 3.89 (m, 2 H) 4.02 - 4.13 (m, 2 H) 4.14 - 4.25 (m, 1 H) 5.30 (m, 1 H) 7.50 - 7.59 (m, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.95 (t, 1 H) 9.08 - 9.19 (m, 3 H).
273		N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.19 мин, МС ES+ m/z = 467 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.30 - 1.37 (m, 6 H) 1.59 (d, 3 H) 1.66 - 2.10 (m, 4 H) 2.59 (s, 3 H) 3.28 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.79 (m, 1 H) 4.00 - 4.14 (m, 2 H) 4.15 - 4.26 (m, 1 H) 5.37 (m, 1 H) 7.48 - 7.63 (m, 4 H) 7.68 (d, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 9.13 (d, 1 H).
274		N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.27 мин, МС ES+ m/z = 467 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.30 - 1.38 (m, 6 H) 1.55 (d, 3 H) 1.67 - 1.77 (m, 1 H) 1.80 - 1.95 (m, 2 H) 1.96 - 2.08 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 3.28 (m, 1 H) 3.63 - 3.74 (m, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 1 H) 4.02 - 4.13 (m, 2 H) 4.15 - 4.26 (m, 1 H) 5.23 (m, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 8.49 (d, 1 H) 8.56 (d, 1 H) 9.08 (d, 1 H).
275		3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.40 мин, МС ES+ m/z = 521 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.61 (d, 3 H) 1.68 - 1.78 (m, 1 H) 1.79 - 1.95 (m, 2 H) 1.96 - 2.07 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.65 - 3.73 (m, 1 H) 3.76 - 3.84 (m, 1 H) 4.01 - 4.13 (m, 2 H) 4.19 (m, 1 H) 5.30 (m, 1 H) 7.50 - 7.60 (m, 2 H) 7.69 (d, 1 H) 7.94 (t, 1 H) 9.08 - 9.19 (m, 3 H).
276		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.10 мин, МС ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.59 (d, 3 H) 1.64 - 1.81 (m, 1 H) 1.96 - 2.12 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.63 - 2.77 (m, 1 H) 2.84 - 2.98 (m, 2 H) 3.58 (dd, 1 H) 3.67 (m, 1 H) 3.74 - 3.88 (m, 2 H) 3.96 - 4.14 (m, 2 H) 5.37 (m, 1 H)

			7.49 - 7.63 (m, 4 H) 7.67 (t, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 9.12 (d, 1 H).
277		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.18 мин, МС ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.55 (d, 3 H) 1.72 (m, 1 H) 1.99 - 2.12 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.60 - 2.77 (m, 1 H) 2.90 (m, 2 H) 3.58 (dd, 1 H) 3.62 - 3.72 (m, 1 H) 3.74 - 3.89 (m, 2 H) 3.95 - 4.14 (m, 2 H) 5.23 (m, 1 H) 7.49 - 7.61 (m, 2 H) 7.67 (t, 1 H) 7.95 (t, 1 H) 8.48 (d, 1 H) 8.56 (d, 1 H) 9.07 (d, 1 H).
278		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.32 мин, МС ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.61 (d, 3 H) 1.65 - 1.81 (m, 1 H) 1.95 - 2.13 (m, 1 H) 2.60 - 2.77 (m, 1 H) 2.90 (m, 2 H) 3.58 (dd, 1 H) 3.67 (m, 1 H) 3.72 - 3.88 (m, 2 H) 4.05 (m, 2 H) 5.30 (m, 1 H) 7.46 - 7.60 (m, 2 H) 7.67 (t, 1 H) 7.94 (t, 1 H) 9.06 - 9.21 (m, 3 H).
279		N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.17 мин, МС ES+ m/z = 467 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.59 (d, 3 H) 1.64 - 1.79 (m, 1 H) 1.94 - 2.12 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.63 - 2.75 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.58 (dd, 1 H) 3.67 (m, 1 H) 3.73 - 3.90 (m, 2 H) 4.02 (m, 2 H) 5.37 (m, 1 H) 7.45 - 7.62 (m, 4 H) 7.68 (d, 1 H) 7.97 (t, 1 H) 9.12 (d, 1 H).
280		N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.26 мин, МС ES+ m/z = 467 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.55 (d, 3 H) 1.64 - 1.82 (m, 1 H) 1.95 - 2.12 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.60 - 2.76 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.58 (dd, 1 H) 3.67 (m, 1 H) 3.81 (m, 2 H) 4.05 (m, 2 H) 5.24 (m, 1 H) 7.49 - 7.61 (m, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 8.49 (d, 1 H) 8.56 (d, 1 H) 9.07 (d, 1 H).
281		3-[5-(Пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.38 мин, МС ES+ m/z = 521 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.61 (d, 3 H) 1.66 - 1.78 (m, 1 H) 1.98 - 2.11 (m, 1 H) 2.61 - 2.76 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.57 (dd, 1 H) 3.67 (m, 1 H) 3.73 - 3.86 (m, 2 H) 4.05 (m, 2 H) 5.30 (m, 1 H) 7.53 (dd, 1 H) 7.57 (dd, 1 H) 7.68 (d, 1 H) 7.94 (t, 1 H) 9.07 - 9.18 (m, 3 H).
282		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.11 мин, МС ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.59 (d, 3 H) 1.66 - 1.78 (m, 1 H) 1.79 - 1.95 (m, 2 H) 1.96 - 2.11 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.90 (m, 2 H) 3.61 - 3.73

			(m, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 1 H) 3.98 - 4.14 (m, 2 H) 4.15 - 4.28 (m, 1 H) 5.37 (m, 1 H) 7.44 - 7.63 (m, 4 H) 7.67 (t, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 9.14 (d, 1 H).
283		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.20 мин, МС ES+ m/z = 453 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.54 (d, 3 H) 1.65 - 1.78 (m, 1 H) 1.80 - 1.94 (m, 2 H) 1.97 - 2.09 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.90 (m, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 3.79 (m, 1 H) 3.99 - 4.14 (m, 2 H) 4.15 - 4.26 (m, 1 H) 5.23 (m, 1 H) 7.55 (d, 2 H) 7.67 (t, 1 H) 7.95 (t, 1 H) 8.49 (d, 1 H) 8.56 (d, 1 H) 9.09 (d, 1 H).
284		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.34 мин, МС ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.61 (d, 3 H) 1.66 - 1.77 (m, 1 H) 1.78 - 1.95 (m, 2 H) 1.96 - 2.09 (m, 1 H) 2.90 (m, 2 H) 3.64 - 3.73 (m, 1 H) 3.79 (m, 1 H) 3.99 - 4.14 (m, 2 H) 4.15 - 4.25 (m, 1 H) 5.30 (m, 1 H) 7.49 - 7.60 (m, 2 H) 7.68 (t, 1 H) 7.93 (t, 1 H) 9.07 - 9.22 (m, 3 H).
285		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.24 мин, МС ES+ m/z = 479 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.59 (d, 3 H) 1.66 - 1.78 (m, 1 H) 1.90 (m, 3 H) 1.96 - 2.07 (m, 2 H) 2.08 - 2.21 (m, 2 H) 2.36 - 2.48 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 3.69 (m, 1 H) 3.80 (m, 2 H) 3.99 - 4.14 (m, 2 H) 4.15 - 4.25 (m, 1 H) 5.37 (m, 1 H) 7.49 - 7.63 (m, 4 H) 7.68 (d, 1 H) 7.97 (t, 1 H) 9.14 (d, 1 H).
286		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.32 мин, МС ES+ m/z = 479 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.54 (d, 3 H) 1.67 - 1.78 (m, 1 H) 1.90 (m, 3 H) 1.96 - 2.07 (m, 2 H) 2.08 - 2.21 (m, 2 H) 2.43 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 3.69 (m, 1 H) 3.76 - 3.88 (m, 2 H) 3.97 - 4.14 (m, 2 H) 4.14 - 4.27 (m, 1 H) 5.23 (m, 1 H) 7.51 - 7.60 (m, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 8.49 (d, 1 H) 8.56 (d, 1 H) 9.10 (d, J=7.35 Гц, 1 H).
287		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.44 мин, МС ES+ m/z = 533 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.61 (d, 3 H) 1.66 - 1.78 (m, 1 H) 1.80 - 1.94 (m, 3 H) 2.00 (m, 2 H) 2.14 (m, 2 H) 2.43 (m, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 3.74 - 3.91 (m, 2 H) 3.98 - 4.13 (m, 2 H) 4.14 - 4.27 (m, 1 H) 5.19 - 5.37 (m, 1 H) 7.44 - 7.61 (m, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.95 (t, 1 H) 9.05 - 9.23 (m, 3 H).
288		N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.19 мин, МС ES+ m/z = 467 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.59 (d, 3 H) 1.66 - 1.77 (m, 1 H) 1.79

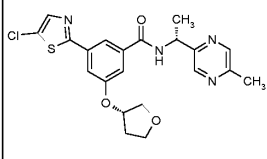
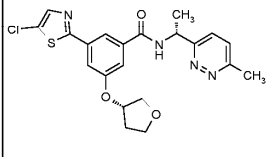
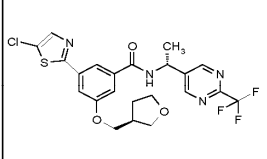
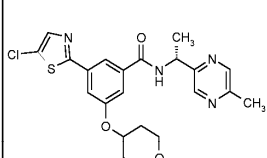
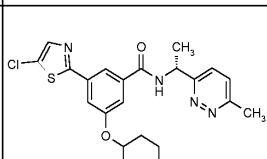
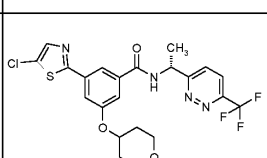
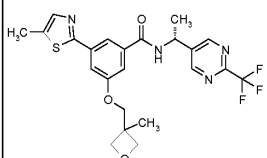
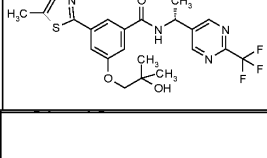
		[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид	- 1.95 (m, 2 H) 1.96 - 2.09 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 3.21 - 3.31 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.79 (m, 1 H) 4.08 (m, 2 H) 4.15 - 4.26 (m, 1 H) 5.37 (m, 1 H) 7.46 - 7.63 (m, 4 H) 7.69 (d, 1 H) 7.97 (t, 1 H) 9.14 (d, 1 H).
289		N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-[5-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.28 мин, МС ES+ m/z = 467 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.54 (d, 3 H) 1.65 - 1.77 (m, 1 H) 1.79 - 1.95 (m, 2 H) 1.96 - 2.10 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 3.28 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.79 (m, 1 H) 3.98 - 4.14 (m, 2 H) 4.15 - 4.26 (m, 1 H) 5.23 (m, 1 H) 7.49 - 7.61 (m, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 8.49 (d, 1 H) 8.56 (d, 1 H) 9.09 (d, 1 H).
290		3-[5-(Пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.40 мин, МС ES+ m/z = 521 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.61 (d, 3 H) 1.66 - 1.77 (m, 1 H) 1.78 - 1.94 (m, 2 H) 1.96 - 2.10 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.64 - 3.74 (m, 1 H) 3.75 - 3.86 (m, 1 H) 3.98 - 4.14 (m, 2 H) 4.15 - 4.27 (m, 1 H) 5.30 (m, 1 H) 7.49 - 7.61 (m, 2 H) 7.69 (d, 1 H) 7.94 (t, 1 H) 9.04 - 9.22 (m, 3 H).
291		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.20 мин, МС ES+ m/z = 479 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.60 (d, 3 H) 1.93 - 2.09 (m, 1 H) 2.18 - 2.31 (m, 1 H) 3.72 - 3.97 (m, 4 H) 5.13 - 5.37 (m, 2 H) 7.46 - 7.58 (m, 2 H) 7.65 (d, 1 H) 7.93 (t, 1 H) 9.05 - 9.25 (m, 3 H).
292		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.29 мин, МС ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.57 - 1.78 (m, 4 H) 1.95 - 2.13 (m, 1 H) 2.61 - 2.79 (m, 1 H) 2.90 (m, 2 H) 3.58 (dd, 1 H) 3.63 - 3.72 (m, 1 H) 3.73 - 3.88 (m, 2 H) 3.94 - 4.19 (m, 2 H) 5.49 (m, 1 H) 7.57 (m, 2 H) 7.68 (t, 1 H) 7.92 - 8.11 (m, 2 H) 8.25 (d, 1 H) 9.29 (d, 1 H).
293		3-[5-(Пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.35 мин, МС ES+ m/z = 521 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.65 (m, 4 H) 1.95 - 2.15 (m, 1 H) 2.62 - 2.78 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.51 - 3.61 (m, 1 H) 3.67 (m, 1 H) 3.73 - 3.89 (m, 2 H) 3.95 - 4.17 (m, 2 H) 5.49 (m, 1 H) 7.50 - 7.64 (m, 2 H) 7.69 (d, 1 H) 7.91 - 8.10 (m, 2 H) 8.25 (d, 1 H) 9.29 (d, 1 H).
294		3-[5-(Пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.31 мин, МС ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.65 (d, 3 H) 1.93 - 2.10 (m, 1 H) 2.18 - 2.31 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.67 -

		н-3-ил}этил}бензамид	4.01 (m, 4 H) 5.13 - 5.28 (m, 1 H) 5.49 (m, 1 H) 7.48 - 7.62 (m, 2 H) 7.70 (d, 1 H) 7.94 - 8.10 (m, 2 H) 8.25 (d, 1 H) 9.29 (d, 1 H).
295		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридази н-3-ил}этил}бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.35 мин, МС ES+ m/z = 519 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.65 (d, 3 H) 1.82 - 2.06 (m, 3 H) 2.07 - 2.31 (m, 3 H) 2.43 (m, 2 H) 3.70 - 3.99 (m, 5 H) 5.22 (m, 1 H) 5.49 (m, 1 H) 7.47 - 7.60 (m, 2 H) 7.69 (d, 1 H) 7.94 - 8.14 (m, 2 H) 8.25 (d, 1 H) 9.29 (d, 1 H).
296		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридази н-3-ил}этил}бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.29 мин, МС ES+ m/z = 507 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.29 (t, 3 H) 1.65 (m, 4 H) 1.91 - 2.12 (m, 1 H) 2.61 - 2.78 (m, 1 H) 2.90 (m, 2 H) 3.58 (dd, 1 H) 3.67 (m, 1 H) 3.73 - 3.88 (m, 2 H) 3.94 - 4.17 (m, 2 H) 5.49 (m, 1 H) 7.57 (m, 2 H) 7.68 (t, 1 H) 7.92 - 8.10 (m, 2 H) 8.25 (d, 1 H) 9.29 (d, 1 H).
297		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридази н-3-ил}этил}бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.39 мин, МС ES+ m/z = 533 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1.65 (m, 4 H) 1.83 - 1.95 (m, 1 H) 1.96 - 2.09 (m, 2 H) 2.10 - 2.23 (m, 2 H) 2.35 - 2.48 (m, 2 H) 2.61 - 2.78 (m, 1 H) 3.58 (dd, 1 H) 3.67 (m, 1 H) 3.73 - 3.89 (m, 3 H) 3.94 - 4.15 (m, 2 H) 5.49 (m, 1 H) 7.52 - 7.62 (m, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.93 - 8.09 (m, 2 H) 8.25 (d, 1 H) 9.29 (d, 1 H).
298		3-[5-(Пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридази н-3-ил}этил}бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.35 мин, МС ES+ m/z = 521 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.65 (m, 4 H) 1.96 - 2.12 (m, 1 H) 2.60 - 2.76 (m, 1 H) 3.20 - 3.31 (m, 1 H) 3.51 - 3.61 (m, 1 H) 3.62 - 3.72 (m, 1 H) 3.73 - 3.89 (m, 2 H) 3.93 - 4.16 (m, 2 H) 5.37 - 5.57 (m, 1 H) 7.49 - 7.62 (m, 2 H) 7.69 (d, 1 H) 7.93 - 8.09 (m, 2 H) 8.25 (d, 1 H) 9.18 - 9.36 (m, 1 H).
299		3-[5-(Пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридази н-3-ил}этил}бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.37 мин, МС ES+ m/z = 521 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.65 (d, 3 H) 1.69 - 1.78 (m, 1 H) 1.79 - 1.95 (m, 2 H) 1.96 - 2.09 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.79 (m, 1 H) 3.98 - 4.13 (m, 2 H) 4.14 - 4.29 (m, 1 H) 5.49 (m, 1 H) 7.51 - 7.62 (m, 2 H) 7.69 (d, 1 H) 7.94 - 8.09 (m, 2 H) 8.25 (d, 1 H) 9.28 (d, 1 H).
300		3-(5-Циклобутил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридази н-3-ил}этил}бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.41 мин, МС ES+ m/z = 533 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.65 (d, 3 H) 1.75 (m, 1 H) 1.80 - 1.95 (m, 3 H) 1.95 - 2.06 (m, 2 H) 2.08 - 2.22 (m, 2 H) 2.36 - 2.48 (m, 2 H) 3.61 - 3.73 (m, 1 H)

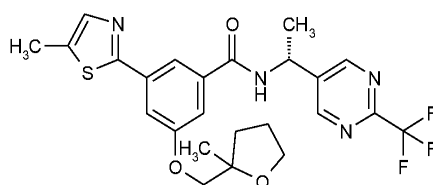
			Н) 3.75 - 3.90 (m, 2 H) 3.96 - 4.14 (m, 2 H) 4.15 - 4.27 (m, 1 H) 5.49 (m, 1 H) 7.51 - 7.62 (m, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.93 - 8.10 (m, 2 H) 8.25 (d, 1 H) 9.29 (d, 1 H).
301		3-[5-(Пропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.37 мин, МС ES+ m/z = 521 (М+Н) ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.33 (d, 6 H) 1.65 (d, 3 H) 1.69 - 1.77 (m, 1 H) 1.80 - 1.95 (m, 2 H) 1.97 - 2.11 (m, 1 H) 3.20 - 3.32 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.79 (m, 1 H) 3.98 - 4.13 (m, 2 H) 4.16 - 4.26 (m, 1 H) 5.49 (m, 1 H) 7.57 (m, 2 H) 7.69 (d, 1 H) 7.92 - 8.11 (m, 2 H) 8.25 (d, 1 H) 9.28 (d, 1 H).
302		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.30 мин, МС ES+ m/z = 507 (М+Н) ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1.29 (t, 3 H) 1.65 (d, 3 H) 1.69 - 1.80 (m, 1 H) 1.80 - 1.95 (m, 2 H) 1.95 - 2.09 (m, 1 H) 2.90 (m, 2 H) 3.60 - 3.75 (m, 1 H) 3.79 (m, 1 H) 3.98 - 4.13 (m, 2 H) 4.15 - 4.28 (m, 1 H) 5.37 - 5.59 (m, 1 H) 7.57 (m, 2 H) 7.68 (t, 1 H) 7.92 - 8.09 (m, 2 H) 8.25 (d, 1 H) 9.29 (d, 1 H).
303		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.39 мин, МС ES+ m/z = 574 (М+Н) ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.61 (d, 3 H) 1.69 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.55 - 2.66 (m, 2 H) 2.79 - 2.94 (m, 2 H) 3.12 - 3.27 (m, 2 H) 4.52 - 4.67 (m, 1 H) 5.29 (m, 1 H) 7.46 - 7.59 (m, 2 H) 7.64 (d, 1 H) 7.90 (t, 1 H) 9.05 - 9.21 (m, 3 H).
304		3-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 0.97 мин, МС ES+ m/z = 556 (М+Н) ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.61 (m, 5 H) 1.84 - 2.10 (m, 2 H) 2.62 - 3.01 (m, 4 H) 4.42 - 4.73 (m, 1 H) 5.29 (m, 1 H) 5.85 - 6.42 (m, 1 H) 7.42 - 7.70 (m, 3 H) 7.91 (s, 1 H) 9.12 (m, 3 H).
305		3-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 0.77 мин, МС ES+ m/z = 502 (М+Н) ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.58 (d, 3 H) 1.62 - 1.75 (m, 2 H) 1.88 - 2.03 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 2.70 - 2.89 (m, 4 H) 3.33 (s, 2 H) 4.50 - 4.67 (m, 1 H) 5.36 (m, 1 H) 6.14 (m, 1 H) 7.48 - 7.69 (m, 5 H) 7.92 (t, 1 H) 9.14 (d, 1 H).
306		3-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 0.84 мин, МС ES+ m/z = 502 (М+Н) ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.54 (d, 3 H) 1.69 (br. s., 2 H) 1.94 (br. s., 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.68 - 2.86 (m, 4 H) 3.21 - 3.46 (m, 2 H) 4.48 - 4.66 (m, 1 H) 5.22 (m, 1 H) 6.14 (m, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 2 H) 7.64 (d, 1 H) 7.91 (t, 1 H) 8.44 - 8.60 (m, 2 H) 9.10 (d, 1 H).

307		3-({[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид	ЖХМС (метод 2): в.у.: 1.09 мин, МС ES+ m/z = 488 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.68 (m, 2 H) 1.88 - 2.04 (m, 2 H) 2.55 - 2.64 (s, 3 H) 2.69 - 2.85 (m, 4 H) 3.33 (s, 2 H) 4.56 (m, 1 H) 4.73 (d, 2 H) 6.14 (m, 1 H) 7.43 - 7.58 (m, 4 H) 7.64 (d, 1 H) 7.95 (t, 1 H) 9.39 (s, 1 H).
308		3-({[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 0.98 мин, МС ES+ m/z = 556 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.61 (m, 5 H) 1.86 - 2.18 (m, 2 H) 2.61 - 3.05 (m, 4 H) 4.35 - 4.80 (m, 1 H) 5.29 (m, 1 H) 5.85 - 6.45 (m, 1 H) 7.44 - 7.71 (m, 3 H) 7.91 (s, 1 H) 9.03 - 9.27 (m, 3 H).
309		3-({[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 0.78 мин, МС ES+ m/z = 502 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1.54 (d, 3 H) 1.67 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 2.69 - 2.84 (m, 4 H) 3.33 (br. s., 2 H) 4.50 - 4.65 (m, 1 H) 5.09 - 5.24 (m, 1 H) 6.14 (m, 1 H) 7.52 (m, 2 H) 7.64 (d, 1 H) 7.89 (t, 1 H) 8.71 (s, 2 H) 9.05 (d, 1 H).
310		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-({[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-N-[(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.39 мин, МС ES+ m/z = 502 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) d [м.д.] 1.60 (d, 3 H) 1.69 (br. s., 2 H) 1.88 - 2.03 (m, 2 H) 2.62 (br. s., 2 H) 2.80 - 2.94 (m, 2 H) 3.10 - 3.26 (m, 2 H) 4.51 - 4.70 (m, 1 H) 5.29 (m, 1 H) 7.54 (m, 2 H) 7.64 (d, 1 H) 7.90 (t, 1 H) 9.04 - 9.24 (m, 3 H).
311		N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-({[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.15 мин, МС ES+ m/z = 520 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.58 (d, 3 H) 1.64 - 1.79 (m, 2 H) 1.95 (br. s., 2 H) 2.55 - 2.68 (m, 5 H) 2.85 (m, 2 H) 3.10 - 3.28 (m, 2 H) 4.51 - 4.67 (m, 1 H) 5.36 (m, 1 H) 7.45 - 7.69 (m, 5 H) 7.93 (t, 1 H) 9.14 (d, 1 H).
312		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-({[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.35 мин, МС ES+ m/z = 574 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.65 (m, 5 H) 1.86 - 2.05 (m, 2 H) 2.62 (br. s., 2 H) 2.86 (br. s., 2 H) 3.21 (m, 2 H) 4.51 - 4.67 (m, 1 H) 5.48 (m, 1 H) 7.50 - 7.69 (m, 3 H) 7.94 (t, 1 H) 8.04 (d, 1 H) 8.25 (d, 1 H) 9.29 (d, 1 H).
313		N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-({[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.25 мин, МС ES+ m/z = 520 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.54 (d, 3 H) 1.69 (m, 2 H) 1.94 (br. s., 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.56 - 2.70 (m, 2 H) 2.80 - 2.94 (m, 2 H) 3.20 (q, 2 H) 4.50 - 4.66 (m, 1 H) 5.22 (m, 1 H) 7.45 - 7.57 (m, 2 H) 7.64 (d, 1 H) 7.92 (t, 1 H) 8.48 (d, 1 H) 8.56 (d, 1 H) 9.09 (d, 1 H).

314		N-[(6-метилпиридазин-3-ил)метил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]окси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.11 мин, МС ES+ m/z = 506 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.58 - 1.77 (m, 2 H) 1.88 - 2.07 (m, 2 H) 2.56 - 2.70 (m, 5 H) 2.79 - 2.94 (m, 2 H) 3.12 - 3.29 (m, 2 H) 4.51 - 4.65 (m, 1 H) 4.73 (d, 2 H) 7.48 - 7.58 (m, 4 H) 7.64 (d, 1 H) 7.95 (t, 1 H) 9.39 (s, 1 H).
315		N-[(1R)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)этил]-3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]окси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.17 мин, МС ES+ m/z = 520 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.54 (d, 3 H) 1.68 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H) 2.55 - 2.70 (m, 5 H) 2.78 - 2.94 (m, 2 H) 3.12 - 3.28 (m, 2 H) 4.59 (br. s., 1 H) 5.16 (m, 1 H) 7.42 - 7.58 (m, 2 H) 7.64 (d, 1 H) 7.89 (t, 1 H) 8.71 (s, 2 H) 9.05 (d, 1 H).
316		3-(5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.11 мин, МС ES+ m/z = 459 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.59 (d, 3 H) 1.64 - 1.79 (m, 1 H) 1.97 - 2.14 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.63 - 2.77 (m, 1 H) 3.57 (dd, 1 H) 3.67 (m, 1 H) 3.81 (td, 2 H) 4.06 (dd, 2 H) 5.36 (m, 1 H) 7.42 - 7.69 (m, 4 H) 7.90 - 8.06 (m, 2 H) 9.17 (d, 1 H).
317		3-(5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.06 мин, МС ES+ m/z = 445 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.59 (d, J=7.07 Гц, 3 H) 1.91 - 2.08 (m, 1 H) 2.15 - 2.31 (m, 1 H) 2.56 - 2.63 (s, 3 H) 3.71 - 3.97 (m, 4 H) 5.22 (m, 1 H) 5.36 (m, 1 H) 7.51 - 7.67 (m, 4 H) 7.91 - 8.07 (m, 2 H) 9.17 (d, 1 H).
318		3-(5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.26 мин, МС ES+ m/z = 499 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.65 (d, 3 H) 1.93 - 2.08 (m, 1 H) 2.18 - 2.32 (m, 1 H) 3.67 - 4.01 (m, 4 H) 5.23 (m, 1 H) 5.48 (m, 1 H) 7.49 - 7.66 (m, 2 H) 7.90 - 8.09 (m, 3 H) 8.25 (d, 1 H) 9.31 (d, 1 H).
319		3-(5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиридазин-2-ил)этил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.15 мин, МС ES+ m/z = 445 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.54 (d, 3 H) 1.91 - 2.06 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 3.70 - 3.97 (m, 4 H) 5.13 - 5.30 (m, 2 H) 7.51 - 7.66 (m, 2 H) 7.90 - 8.06 (m, 2 H) 8.49 (d, 1 H) 8.56 (d, 1 H) 9.12 (d, 1 H).
320		3-(5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.26 мин, МС ES+ m/z = 499 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.65 (d, 3 H) 1.89 - 2.10 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 3.69 - 3.99 (m, 4 H) 5.23 (m, 1 H) 5.48 (m, 1 H) 7.58 (dt, 2 H) 7.90 - 8.12 (m, 3 H) 8.25 (d, 1 H) 9.31 (d, 1 H).

321		3-((5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.16 мин, МС ES+ m/z = 445 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.54 (d, 3 H) 1.94 - 2.09 (m, 1 H) 2.17 - 2.33 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 3.71 - 3.97 (m, 4 H) 5.12 - 5.29 (m, 2 H) 7.56 (dt, 2 H) 7.91 - 8.04 (m, 2 H) 8.49 (d, 1 H) 8.56 (d, 1 H) 9.12 (d, 1 H).
322		3-((5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илокси]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.06 мин, МС ES+ m/z = 445 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.59 (d, 3 H) 1.93 - 2.12 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 3.71 - 3.98 (m, 4 H) 5.23 (m, 1 H) 5.36 (m, 1 H) 7.48 - 7.66 (m, 4 H) 7.92 - 8.06 (m, 2 H) 9.17 (d, 1 H).
323		3-((5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.31 мин, МС ES+ m/z = 513 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ [м.д.] 1.69 (m, 4 H) 1.98 - 2.17 (m, 1 H) 2.59 - 2.78 (m, 1 H) 3.59 - 3.79 (m, 2 H) 3.80 - 4.03 (m, 4 H) 5.43 - 5.63 (m, 1 H) 7.36 (dd, 1 H) 7.47 (dd, 2 H) 7.60 (s, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 1 H) 7.74 - 7.82 (m, 2 H).
324		3-((5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(5-метилпиразин-2-ил)этил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.21 мин, МС ES+ m/z = 459 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.54 (d, 3 H) 1.62 (m, 2 H) 2.00 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 3.44 - 3.60 (m, 2 H) 3.76 - 3.93 (m, 2 H) 4.77 (m, 1 H) 5.22 (m, 1 H) 7.51 - 7.67 (m, 2 H) 7.88 - 8.06 (m, 2 H) 8.43 - 8.60 (m, 2 H) 9.11 (d, 1 H).
325		3-((5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил]-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.11 мин, МС ES+ m/z = 459 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.59 (m, 5 H) 1.91 - 2.06 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 3.52 (m, 2 H) 3.86 (m, 2 H) 4.73 - 4.85 (m, 1 H) 5.36 (m, 1 H) 7.51 - 7.65 (m, 4 H) 7.90 - 8.07 (m, 2 H) 9.16 (d, 1 H).
326		3-((5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.31 мин, МС ES+ m/z = 513 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.65 (m, 5 H) 1.99 (m, 2 H) 3.52 (m, 2 H) 3.86 (m, 2 H) 4.69 - 4.85 (m, 1 H) 5.48 (m, 1 H) 7.57 - 7.68 (m, 2 H) 7.90 - 8.10 (m, 3 H) 8.25 (d, 1 H) 9.30 (d, 1 H).
327		3-[(3-Метил оксетан-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.25 мин, МС ES+ m/z = 493 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.39 (s, 3 H) 1.61 (d, 3 H) 4.19 (s, 2 H) 4.33 (d, 2 H) 4.54 (d, 2 H) 5.30 (s, 1 H) 7.52 - 7.72 (m, 3 H) 7.94 (t, 1 H) 9.12 (s, 2 H) 9.19 (d, 1 H).
328		3-[(2-Гидроксипропоксипропан-2-ил)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.18 мин, МС ES+ m/z = 481 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ [м.д.] 1.23 (s, 6 H) 1.61 (d, 3 H) 3.84 (s, 2 H) 4.70 (s, 1 H) 5.30 (m, 1 H) 7.46 - 7.59 (m, 2 H) 7.64 (d, 1 H) 7.92 (t, 1 H) 9.12 (s, 2 H) 9.19 (d, 1 H).

Пример 329: 3-[(2-Метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, в виде смеси двух диастереоизомеров



Пример 329 (69 мг) получали из промежуточного соединения 5BX по аналогии с методикой, описанной для примера 232.

ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.30 мин, МС ES⁺ m/z=507 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.24-1.32 (s, 3H), 1.61 (d, 3H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 3.70-3.84 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 5.20-5.40 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 9.06-9.23 (m, 3H).

Пример 329 (54.5 мг, 108 мкмоль) разделяли на два диастереоизомера с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод А, 54.5 мг в 2.5 мл этанола) с получением примера 330 (диастереоизомер 1, 16 мг, в.у.: 5.6-7.4 мин) и примера 331 (диастереоизомер 2, 16 мг, в.у.: 8.0-10.1 мин).

Пример 330: диастереоизомер 1; 3-[(2-Метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ, метод А, в.у.: 2.61 мин.

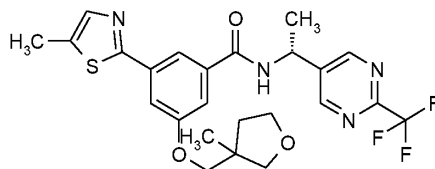
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.28 (s, 3H), 1.61 (d, 3H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 3.70-3.85 (m, 2H), 3.95 (d, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 9.07-9.23 (m, 3H).

Пример 331: диастереоизомер 2; 3-[(2-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ, метод А, в.у.: 3.16 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.28 (s, 3H), 1.61 (d, 3H), 1.65-1.77 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 3.70-3.86 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 9.05-9.24 (m, 3H).

Пример 332: 3-[(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, в виде смеси двух диастереоизомеров



Пример 332 (1070 мг) получали из промежуточного соединения 5BY по аналогии с методикой, описанной для примера 232.

ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.32 мин, МС ES⁺ m/z=507 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.21 (s, 3H), 1.55-1.74 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.74-3.88 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.47-7.71 (m, 3H), 7.92 (t, 1H), 9.07-9.25 (m, 3H).

Пример 332 (1000 мг, 1.97 ммоль) разделяли на два диастереоизомера с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод В, 1000 мг в 7 мл смеси ДХМ/метанол (1:1)) с получением примера 333 (диастереоизомер 1, 294 мг, в.у.: 6.0-8.0 мин) и примера 334 (диастереоизомер 2, 276 мг, в.у.: 9.0-10.0 мин).

Пример 333 диастереоизомер 1; 3-[(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ, метод В, в.у.: 2.89 мин.

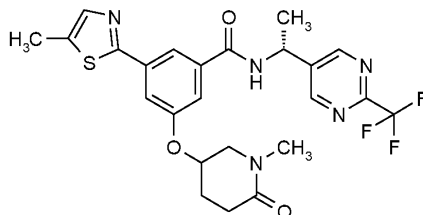
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.21 (s, 3H), 1.61 (m, 4H), 1.88-2.03 (m, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.81 (td, 2H), 3.96 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 9.04-9.24 (m, 3H).

Пример 334: диастереоизомер 2; 3-[(3-Метилтетрагидрофуран-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ, метод В, в.у.: 4.26 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.21 (s, 3H), 1.51-1.74 (m, 4H), 1.86-2.01 (m, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.80 (td, 2H), 3.96 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.46-7.59 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 9.06-9.25 (m, 3H).

Пример 335 3-[(1-Метил-6-оксопиперидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, в виде смеси двух диастереоизомеров



Пример 335 (760 мг) получали из промежуточного соединения 5BZ по аналогии с методикой, описанной для примера 232.

ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.09 мин, МС ES⁺ m/z=520 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.60 (d, 3H), 2.07 (m, 2H), 2.18-2.43 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.37-

3.51 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 1H), 4.96-5.13 (m, 1H), 5.20-5.36 (m, 1H), 7.52-7.70 (m, 3H), 7.94 (t, 1H), 9.04-9.23 (m, 3H).

Пример 335 (700 мг, 1.35 ммоль) разделяли на два диастереоизомера с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод E, 700 мг в 6 мл смеси ДХМ/метанол (1:1)) с получением примера 336 (диастереоизомер 1, 150 мг, в.у.: 7.00-9.00 мин) и примера 337 (диастереоизомер 2, 140 мг, в.у.: 10.00-12.60 мин).

Пример 336 Диастереоизомер 1; 3-[(1-Метил-6-оксопиперидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ, метод E, в.у.: 2.11 мин.

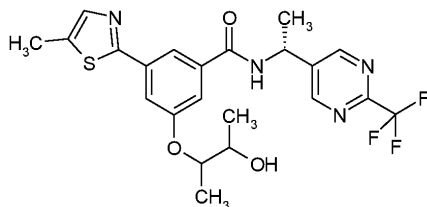
¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.61 (d, 3H), 2.07 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.33-2.43 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 3.39-3.50 (m, 1H), 3.64-3.75 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 7.56-7.72 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 9.06-9.23 (m, 3H).

Пример 337 Диастереоизомер 2; 3-[(1-Метил-6-оксопиперидин-3-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ, метод E, в.у.: 2.88 мин.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.61 (d, 3H), 2.01-2.14 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.33-2.42 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 3.37-3.49 (m, 1H), 3.63-3.74 (m, 1H), 4.95-5.12 (m, 1H), 5.22-5.37 (m, 1H), 7.55-7.71 (m, 3H), 7.94 (t, 1H), 9.12 (s, 3H).

Пример 338: 3-[(3-гидроксипутан-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси цис-изомеров



Пример 338 (154 мг) получали из промежуточного соединения 5CB по аналогии с методикой, описанной для примера 232.

ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.18 мин, MC ES+ m/z=481 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.11 (d, 3H), 1.21 (dd, 3H), 1.61 (d, 3H), 3.68-3.86 (m, 1H), 4.34-4.48 (m, 1H), 4.87 (dd, 1H), 5.20-5.38 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 9.06-9.22 (m, 3H).

Пример 338 (646 мг, 1.34 ммоль) разделяли на два диастереоизомера с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод D, 646 мг в 5 мл смеси ДХМ/метанол (1:1)) с получением примера 339 (Цис Изомер 1, 197 мг, в.у.: 9.7-10.8 мин) и примера 340 (Цис Изомер 2, 198 мг, в.у.: 11.7-13.4 мин).

Пример 339: Цис Изомер 1; 3-[(3-Гидроксипутан-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ, метод D, в.у.: 5.73 мин.

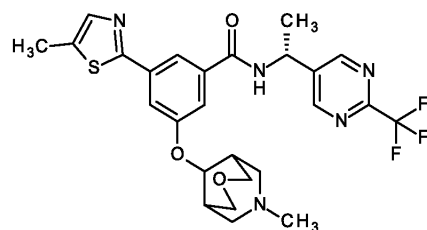
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.09-1.12 (m, 6H), 1.21 (d, 3H), 1.61 (d, J=7.35 Гц, 3H), 3.69-3.85 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.86 (d, 1H), 5.29 (m, 1H), 7.47-7.58 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 9.05-9.22 (m, 3H).

Пример 340 Цис Изомер 2; 3-[(3-гидроксипутан-2-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ, метод D, в.у.: 6.97 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.09-1.14 (m, 3H), 1.20 (d, 3H), 1.61 (d, 3H), 3.64-3.87 (m, 1H), 4.33-4.50 (m, 1H), 4.87 (d, 1H), 5.18-5.38 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.89 (tl, H), 9.05-9.24 (m, 3H).

Пример 341: 3-[(7-метил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси двух стереоизомеров



Смесь промежуточного соединения 109 (100 мг, 187 мкмоль), формальдегида (140 мкл, 37%-ный раствор, 1.9 ммоль) и уксусной кислоты (107 мкл, 100%, 1.9 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1.5 мл) перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (113 мг, 1.9 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 17 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои упаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 57 мг (выход 55%)

указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (метод 1): в.у.: 0.92 мин, МС ES⁺ m/z=548 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.61 (d, 6H), 1.91 (br. s., 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.55-2.64 (m, 2H), 2.71-2.86 (m, 2H), 2.96-3.09 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.72-3.86 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 4H), 4.58-4.69 (m, 1H), 4.71-4.85 (m, 1H), 5.20-5.37 (m, 2H), 7.51-7.69 (m, 6H), 7.94 (s, 2H), 9.12 (s, 4H), 9.17-9.25 (m, 2H).

Пример 341 (281 мг, 0.51 ммоль) разделяли на два стереоизомера с помощью препаративной ВЭЖХ (метод F, 281 мг в 4 мл ДМСО) с получением примера 342 (стереоизомер 1, 125 мг, в.у.: 7.0-8.0 мин) и примера 343 (стереоизомер 2, 100 мг, в.у.: 9.0-11.0 мин).

Пример 342: стереоизомер 1; 3-[(7-Метил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил} бензамид.

Аналитическая ВЭЖХ, метод F, в.у.: 2.38 мин.

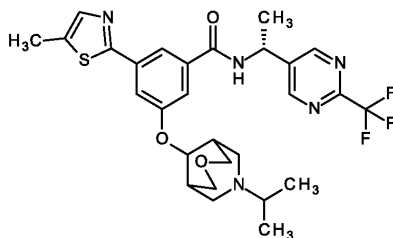
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.61 (d, 3H), 1.91 (br. s., 2H), 2.17 (s, 3H), 3.05 (d, 2H), 3.65 (d, 2H), 3.98 (d, 2H), 4.63 (br. s., 1H), 5.29 (m, 1H), 7.51-7.70 (m, 3H), 7.94 (t, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.19 (d, 1H).

Пример 343: стереоизомер 2; 3-[(7-Метил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил} бензамид.

Аналитическая ВЭЖХ, метод F, в.у.: 2.89 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.62 (d, 3H), 2.00 (br. s., 2H), 2.14 (s, 3H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.69-2.82 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.77 (br. s., 1H), 5.21-5.38 (m, 1H), 7.49-7.72 (m, 3H), 7.94 (t, 1H), 9.13 (s, 2H), 9.17-9.26 (m, 1H).

Пример 344: 3-[(7-изопропил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил)окси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил} бензамид, в виде смеси двух стереоизомеров

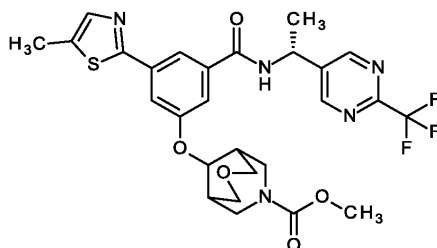


Пример 344 (66.7 мг) получали из промежуточного соединения 109 (100 мг, 187 мкмоль) по аналогии с методикой, описанной для примера 341.

ЖХМС (метод 1): в.у.: 0.95 мин, МС ES⁺ m/z=576 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 0.99 (m, 12H), 1.61 (d, 6H), 1.92 (br. s., 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.60-2.78 (m, 6H), 2.93-3.08 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.91 (m, 4H), 4.54-4.67 (m, 1H), 4.71-4.84 (m, 1H), 5.29 (m, 2H), 7.50-7.67 (m, 6H), 7.93 (s, 2H), 9.12 (s, 4H), 9.17-9.30 (m, 2H).

Пример 345: метил 9-[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил} карбамоил)фенокси]-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксилат, в виде смеси двух стереоизомеров

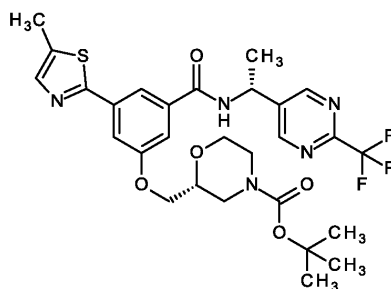


К смеси промежуточного соединения 109 (100 мг, 187 мкмоль) и DIPEA (160 мкл, 940 мкмоль) в ДХМ (4.6 мл) добавляли метилхлорформиат (43 мкл, 560 мкмоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 17 ч. Добавляли воду и ДХМ, фазы разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 75 мг (выход 68%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (метод 1): в.у.: 1.20 мин, МС ES⁺ m/z=592 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] 1.61 (d, 6H), 1.81-1.95 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 3.21-3.32 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.58 (d, 6H), 3.64-3.81 (m, 4H), 3.97 (m, 6H), 4.16-4.43 (m, 2H), 4.84-4.99 (m, 2H), 5.21-5.37 (m, 2H), 7.54-7.72 (m, 6H), 7.95 (d, 2H).

Пример 346: трет-бутил (2R)-2-[[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил} карбамоил)фенокси]метил} морфолин-4-карбоксилат

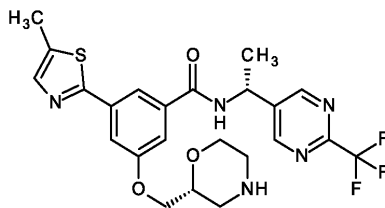


К раствору промежуточного соединения 5CE (28.21 г, 45.4 ммоль), промежуточного соединения VI (11.4 г, 50.0 ммоль) и DIPEA (31.6 мл, 181.8 ммоль) в этилацетате (400 мл) добавляли ТЗР (32 мл, 54.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Добавляли дополнительные количества Промежуточного соединения VI (1 г, 4.55 ммоль), DIPEA (3 мл, 17.7 ммоль) и ТЗР (4 мл, 6.82 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , соевым раствором и органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (на предварительно заправленной колонке KP-SiO_2 , элюирование смесями 0-100% EtOAc в гептане) с получением 14.8 г (выход 49%) указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 6.79 (br s, 1H), 5.43-5.31 (m, 1H), 4.15-3.76 (m, 6H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.07-2.77 (m, 2H), 2.53 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 1.72 (d, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.48 (s, 9H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=4.02 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=608$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 347: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-морфолин-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид



К раствору примера 346 (14.7 г, 22.3 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ТФУ (17.1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при КТ. Реакционную смесь подщелачивали 2 М раствором гидроксида натрия (100 мл), затем насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 8. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дополнительным ДХМ. Объединенную органику промывали соевым раствором, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 10.5 г (выход 93%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. Первичный образец использовали для получения примера 348 без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.96 (s, 2H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.47 (dd, $J=2.3, 1.5$ Гц, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 5.42-5.32 (m, 1H), 4.14-3.53 (m, 6H), 3.21-3.13 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.49 (d, $J=1.0$ Гц, 3H), 1.70 (d, $J=7.2$ Гц, 3H).

ЖХМС (метод A) В.у.=1.04 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=508$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

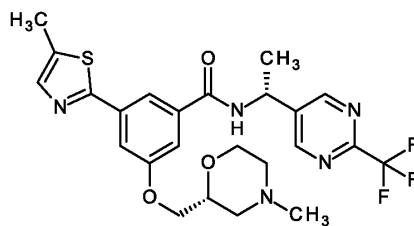
Аликвоту примера 347 (150 мг) дополнительно очищали с помощью SCX хроматографии, элюируя метанолом и затем 7н. аммиаком в метаноле. Соответствующие фракции концентрировали при пониженном давлении и затем лиофилизировали из смеси ацетонитрил/вода с получением 145 мг указанного в заголовке соединения для анализа профиля и хирального анализа.

ВЭЖХ хиральный анализ (метод 11): 99.3% е.е., В.у.=10.51 мин.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.94-7.80 (m, 1H), 7.55 (dd, $J=2.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.41 (dd, $J=2.3, 1.5$ Гц, 1H), 6.78 (d, $J=6.6$ Гц, 1H), 5.47-5.27 (m, 1H), 4.16-3.64 (m, 5H), 3.13-2.69 (m, 4H), 2.52 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 1.71 (d, $J=7.1$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.16 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=508$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 348: 3-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид



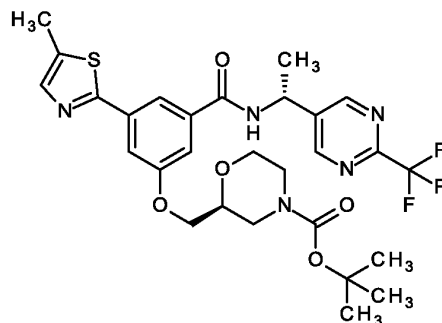
Пример 347 (10.3 г, 19.3 ммоль), формальдегид (7.2 мл, 37%-ный раствор в воде, 96.4 ммоль) и уксусную кислоту (1.10 мл) объединяли в метаноле (250 мл) и порциями добавляли STAB (12.3 г, 57.8 ммоль). Полученный раствор перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток вносили в насыщенный раствор NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (элюирование смесями 0-10% MeOH в ДХМ на 340 г предварительно заправленной колонке KP-SiO_2). Соответствующие фракции концентрировали и затем лиофилизировали из смеси ацетонитрил/вода с получением 6.75 г (выход 67%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

ВЭЖХ хиральный анализ (метод 12): 100% е.е., $V_u = 5.09$ мин.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.57 (dd, $J=2.4, 1.4$ Гц, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.40 (dd, $J=2.3, 1.6$ Гц, 1H), 6.67 (d, $J=6.5$ Гц, 1H), 5.42-5.29 (m, 1H), 4.12 (dd, $J=9.9, 6.1$ Гц, 1H), 4.04 (dd, $J=9.9, 4.1$ Гц, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.53 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.71 (d, $J=7.2$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) $V_u = 2.15$ мин, МС (ESI-положит.) $m/z = 522$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Пример 349: трет-бутил (2S)-2-[[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат

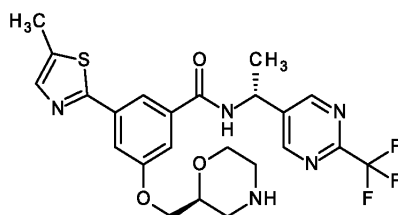


Промежуточное соединение 5CD (800 мг, 1.84 ммоль), промежуточное соединение VI (460 мг, 2.02 ммоль) и DIPEA (0.96 мл, 5.51 ммоль) объединяли в ДХМ (7 мл) и добавляли HATU (1050 мг, 2.76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем разбавляли ДХМ и промывали водой. Водную фазу экстрагировали дополнительным ДХМ и объединенную органику сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии Biotage Isolera™ (элюирование смесями 0-10% MeOH в ДХМ на 50 г предварительно заправленной колонке KP-SiO_2) с получением 1.6 г (выход 100%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного вязкого масла.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.11 (d, $J=6.1$ Гц, 1H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.21-3.49 (m, 10H), 2.51 (d, $J=0.9$ Гц, 3H), 1.71 (d, $J=7.1$ Гц, 3H), 1.47 (s, 9H).

ЖХ-МС (метод A) $V_u = 1.32$ мин, МС (ESI-положит.) $m/z = 608$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Пример 350: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-морфолин-2-илметокси]-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид



К раствору примера 349 (1.6 г, 1.98 ммоль) в ДХМ (16 мл) добавляли ТФУ (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при КТ, затем нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дополнительным ДХМ. Объединенную органику сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

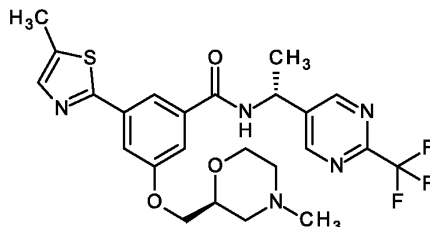
получением 0.87 г (выход 87%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

ВЭЖХ хиральный анализ (метод 11): 100% е.е., В.у.=9.04 мин.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 8.93 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 6.81 (d, $J=6.6$ Гц, 1H), 5.40-5.31 (m, 1H), 4.07 (dd, $J=9.9, 6.0$ Гц, 1H), 4.01 (dd, $J=9.9, 4.2$ Гц, 2H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=11.9, 10.4$ Гц, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.71 (d, $J=7.2$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.14 мин, МС (ESI-положит.) $m/z=508$ (M+H) $^+$.

Пример 351: 3-{(2S)-4-метилморфолин-2-ил}метокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид



Пример 350 (238 мг, 0.47 ммоль), формальдегид (37%-ный водный раствор, 0.07 мл, 0.94 ммоль) и уксусную кислоту (0.03 мл, 0.47 ммоль) в DCE (3 мл) перемешивали в течение 15 мин перед тем, как порциями добавляли СТАВ (149 мг, 0.70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем разбавляли ДХМ и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при высоком уровне pH (метод А) с получением 144 мг (выход 59%) указанного в заголовке соединения, которое лиофилизировали до белого порошка.

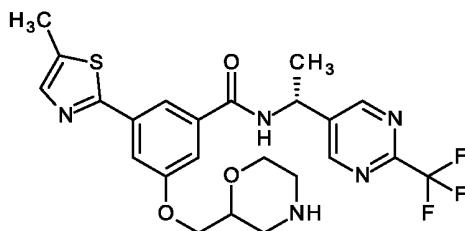
ВЭЖХ хиральный анализ (метод 12): 92.4% е.е., В.у.=4.5 мин.

^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.71 (d, $J=6.1$ Гц, 1H), 5.43-5.30 (m, 1H), 4.17-3.90 (m, 4H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.10-2.75 (m, 4H), 2.53 (d, $J=1.0$ Гц, 3H), 1.72 (d, $J=7.1$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (аналитический метод F) В.у.=2.06 мин, МС (ESI-положит.) 522 (M+H) $^+$.

Пример 347 и пример 350 также можно получить в виде смеси диастереоизомеров (пример 352) и затем разделить с помощью ВЭЖХ хиральной очистки (метод 11).

Пример 352: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[морфолин-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, образованный в виде смеси примера 347 (диастереоизомер 1) и примера 350 (диастереоизомер 2)



К раствору промежуточного соединения 114 (197 мг, 0.30 ммоль), растворенного в ДХМ (5 мл), добавляли ТФУ (0.5 мл, 6.0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали ДХМ (2×5 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 177.0 мг (выход 100%) указанного в заголовке соединения в виде пены.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ [м.д.] 8.91-8.87 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H), 4.13-3.97 (m, 3H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.19-3.01 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 3H), 1.66-1.62 (m, 3H).

ЖХ-МС (метод А) В.у.=0.98 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=508$ (M+H) $^+$.

Пример 347: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-морфолин-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид.

ВЭЖХ хиральную очистку (метод 11) выполняли на 60 мг диастереоизомерной смеси примера 352 с получением 22 мг указанного в заголовке соединения.

ВЭЖХ хиральный анализ (метод 11): 95.4% е.е., В.у.=10.81 мин.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.92 (s, 2H), 7.85 (t, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.53 (dd, $J=2.3, 1.5$ Гц, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.90 (d, $J=6.6$ Гц, 1H), 5.39-5.29 (m, 1H), 4.06 (dd, $J=9.9, 6.1$ Гц,

1H), 3.98 (dd, J=9.9, 4.2 Гц, 3H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.76 (dd, J=12.0, 10.4 Гц, 1H), 2.51 (d, J=1.0 Гц, 3H), 1.68 (d, J=7.2 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.08 мин, МС (ESI-положит.): m/z=508 (M+H)⁺.

Пример 350: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-морфолин-2-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид.

ВЭЖХ хиральную очистку (метод 11) выполняли на 60 мг диастереоизомерной смеси примера 352 с получением 13.8 мг указанного в заголовке соединения.

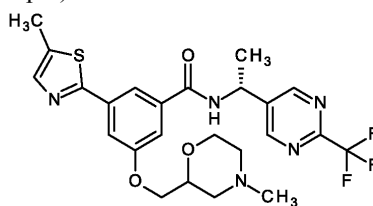
ВЭЖХ хиральный анализ (метод 11): 100% е.е., В.у.=9.39 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.52 (dd, J=2.3, 1.5 Гц, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.93 (d, J=6.7 Гц, 1H), 5.39-5.30 (m, 1H), 4.06 (dd, J=9.9, 6.0 Гц, 4H), 4.00 (dd, J=9.9, 4.2 Гц, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.77 (dd, J=11.9, 10.5 Гц, 1H), 2.51 (d, J=1.0 Гц, 3H), 1.69 (d, J=7.2 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.08 мин, МС (ESI-положит.): m/z=508 (M+H)⁺.

Пример 348 и пример 351 также можно получить в виде смеси диастереоизомеров (пример 353) и затем разделить с помощью ВЭЖХ хиральной очистки (метод 12).

Пример 353: 3-[[4-метилморфолин-2-ил]метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, образованный в виде смеси примера 348 (диастереоизомер 2) и примера 351 (диастереоизомер 1)



Смесь примера 347 и примера 350 (94.4 мг, 0.19 ммоль), формальдегида (37%-ный раствор в воде, 70 мкл, 0.93 ммоль) и уксусной кислоты (100 мкл) объединяли в метаноле (2 мл) и добавляли STAB (118 мг, 0.56 ммоль). Полученный раствор, перед тем, как концентрировали при пониженном давлении, перемешивали при КТ в течение 2 ч. Остаток вносили в насыщенный раствор NaHCO₃ (5 мл), затем экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенную органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение лиофилизировали из смеси ацетонитрил/вода с получением 78.7 мг (выход 81%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.57 (dd, J=2.4, 1.4 Гц, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.62 (d, J=6.4 Гц, 1H), 5.40-5.31 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.53 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.71 (d, J=7.2 Гц, 3H).

ЖХ-МС (аналитический метод D) В.у.=3.17 мин, МС (ESI-положит.): m/z=522 (M+H)⁺.

Пример 348: 3-[[{(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид.

ВЭЖХ хиральную очистку (метод 12) выполняли на 52.4 мг диастереоизомерной смеси примера 353 с получением 22.9 мг (выход 44%) указанного в заголовке соединения.

ВЭЖХ хиральный анализ (метод 11): 96.4% е.е., В.у.=5.15 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.4, 1.4 Гц, 1H), 7.52 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.97 (dd, J=11.6, 1.6 Гц, 1H), 3.82 (t, J=11.0 Гц, 1H), 2.91 (d, J=10.9 Гц, 1H), 2.76 (d, J=10.7 Гц, 1H), 2.53 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.72 (d, J=7.2 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.11 мин, МС (ESI-положит.): m/z=522 (M+H)⁺.

Пример 351: 3-[[{(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид.

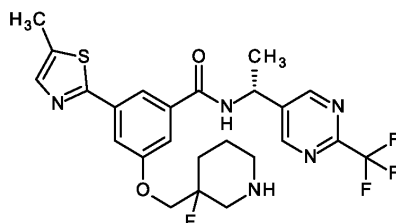
ВЭЖХ хиральную очистку (метод 12) выполняли на 52.4 мг диастереоизомерной смеси примера 353 с получением 21.6 мг (выход 41%) указанного в заголовке соединения.

ВЭЖХ хиральный анализ (метод 11): 100% е.е., В.у.=4.58 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.58 (dd, J=2.3, 1.4 Гц, 1H), 7.52 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.16-4.01 (m, 3H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.81 (t, J=11.0 Гц, 1H), 2.91 (d, J=11.0 Гц, 1H), 2.76 (d, J=10.5 Гц, 1H), 2.53 (d, J=1.0 Гц, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.72 (d, J=7.2 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=3.31 мин, МС (ESI-положит.): m/z=522 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 132 образовывалось в виде смеси двух диастереоизомеров. СКФХ хиральная очистка (метод 13) обеспечивала диастереоизомер 1 (пример 354) и диастереоизомер 2 (пример 355).



Пример 354: диастереоизомер 1; 3-(фторпиперидин-3-ил)метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил} бензамид.

СКФХ хиральная очистка (метод 13) 55.2 мг промежуточного соединения 132 с последующей очисткой на SCX-2 картридже давала 14 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 13): 100% е.е., В.у.=2.17 мин.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.97 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.36 (q, J=7.0 Гц, 1H), 4.23-3.99 (m, 2H), 3.43-3.22 (m, 1H), 3.09 (d, J=12.8 Гц, 1H), 2.95 (dd, J=29.1, 13.9 Гц, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.73 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.67-1.60 (m, 1H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.14 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=524.4$ (M+H) $^+$.

Пример 355: диастереоизомер 2; 3-(фторпиперидин-3-ил)метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил} бензамид.

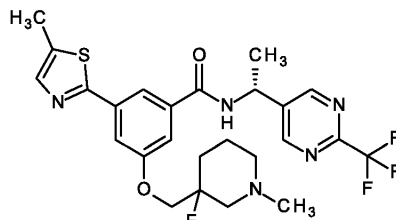
СКФХ хиральная очистка (метод 13) 55.2 мг промежуточного соединения 132 с последующей очисткой на SCX-2 картридже давала 15 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 13): 98.2% е.е., В.у.=3.26 мин.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.90 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.40-5.20 (m, 1H), 4.15-3.90 (m, 2H), 3.38-3.19 (m, 1H), 3.06 (d, J=11.3 Гц, 1H), 2.88 (dd, J=29.9, 13.7 Гц, 1H), 2.68 (t, J=11.1 Гц, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.65 (d, J=7.0 Гц, 3H), 1.60-1.55 (m, 1H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.12 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=524.4$ (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 147 образовывалось в виде смеси двух диастереоизомеров. СКФХ хиральная очистка (метод 14) обеспечивала диастереоизомер 1 (пример 356) и диастереоизомер 2 (пример 357).



Пример 356: диастереоизомер 1; 3-{[3-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил} бензамид.

СКФХ хиральная очистка (метод 14) 46 мг промежуточного соединения 147 давала 11 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 14): 100% е.е., В.у.=2.56 мин.

^1H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₆): δ [м.д.] 9.02 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.34 (q, J=7.1 Гц, 1H), 4.31-4.11 (m, 2H), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.70 (d, J=11.0 Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (dd, J=26.8, 12.3 Гц, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (t, J=10.6 Гц, 1H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.77 (d, J=11.8 Гц, 1H), 1.70 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.68-1.63 (m, 1H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.18 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=538$ (M+H) $^+$.

Пример 357: диастереоизомер 2; 3-{[3-Фтор-1-метилпиперидин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил} бензамид.

СКФХ хиральная очистка (метод 14) 46 мг промежуточного соединения 147 с последующей очисткой на SCX-2 картридже давала 10 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 14): 97.6% е.е., В.у.=3.06 мин.

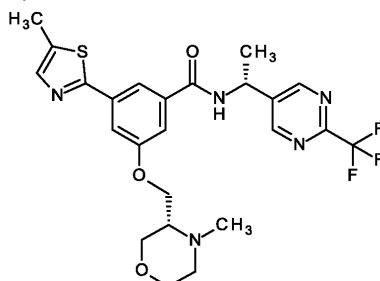
^1H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄): δ [м.д.] 9.02 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.57 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 5.34 (q, J=7.1 Гц, 1H), 4.34-4.06 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.80 (d, J=10.2 Гц, 1H), 2.61-2.47 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (t, J=10.1 Гц, 1H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 5H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.15 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=538.4$ (M+H) $^+$.

По аналогии с методикой, описанной для примера 346, следующие примеры получали, используя ТФУ и соответствующие N-Вос защищенные аминные исходные вещества.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
358		3-[(3-Фторазетидин-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 9.18 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 9.13 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 4.49 (d, J = 23.7 Гц, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 1.62 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.26 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 496 (M+H) ⁺ .
359		3-{[4,4-Дифторпиперидин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, виде смеси 2-х диастереоизомеров	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 6.89 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.40 (dt, J = 9.2, 3.2 Гц, 1H), 4.04 (dt, J = 9.2, 4.9 Гц, 1H), 3.37 (d, J = 12.5 Гц, 1H), 3.11 (d, J = 12.4 Гц, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.84 – 2.75 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.50 – 2.37 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 1H), 1.71 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.26 мин, МС (ESI-положит.) m/z = 542 (M+H) ⁺ .

Пример 360: 3-{[(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

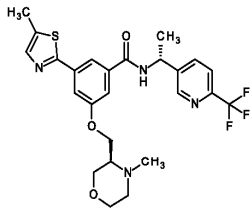
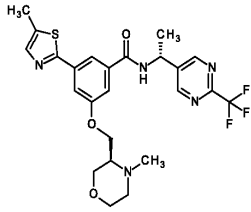


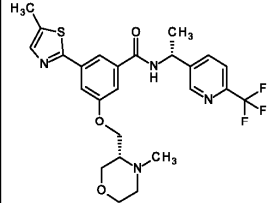
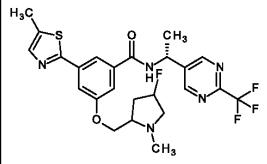
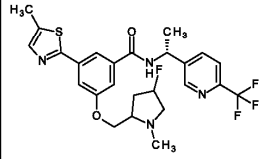
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 28СМ (129 мг, 0.37 ммоль), промежуточного соединения VI (92.7 мг, 0.41 ммоль) и DIPEA (128.98 мкл, 0.74 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) при КТ добавляли НАТУ (211.17 мг, 0.56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Вещество растворяли в MeCN, воде и ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А). Чистые фракции упаривали и затем лиофилизировали с получением 107 мг (выход 54.9%) указанного в заголовке соединения в виде белого хлопьевидного твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.86 (t, J=1.3 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=2.4, 1.4 Гц, 1H), 7.52 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 6.60 (d, J=6.5 Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.93 (dd, J=11.2, 3.0 Гц, 1H), 3.83 (dt, J=11.4, 2.8 Гц, 1H), 3.71 (td, J=10.9, 2.5 Гц, 1H), 3.60 (dd, J=11.3, 9.4 Гц, 1H), 2.77 (dt, J=11.8, 2.5 Гц, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.54 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.72 (d, J=7.2 Гц, 3H).

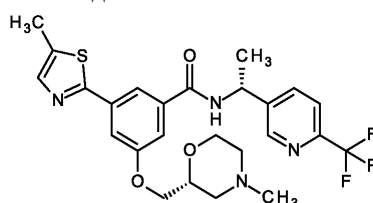
ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.09 мин, МС (ESI-положит.): m/z=522.1 (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для примера 360, следующие примеры получали, используя НАТУ и соответствующие исходные вещества - карбоновые кислоты и первичные амины.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
361		3-{{[(3S)-4-метилморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.81 (s, 1H), 7.96 – 7.83 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.29 – 4.07 (m, 2H), 4.00 – 3.93 (m, 1H), 3.87 (d, J = 11.2 Гц, 1H), 3.77 (t, J = 10.5 Гц, 1H), 3.66 (t, J = 10.3 Гц, 1H), 2.84 (d, J = 10.7 Гц, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.53 – 2.49 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) 2.20 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 521.1 (M+H) ⁺ .
362		3-{{[(3S)-4-метилморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.86 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.59 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.06 (d, J = 4.9 Гц, 2H), 3.86 (dd, J = 11.2, 3.2 Гц, 1H), 3.76 (d, J = 11.4 Гц, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 11.2, 9.6 Гц, 1H), 2.71 (d, J = 11.8 Гц, 1H), 2.54 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 3H), 2.41 – 2.37 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.64 (d, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.07 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 522.0 (M+H) ⁺ .

363		3-{{[(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.77 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.55 (dd, J = 2.4, 1.4 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.40 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 6.64 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.10 (d, J = 4.5 Гц, 2H), 3.92 (dd, J = 11.3, 2.9 Гц, 1H), 3.82 (dt, J = 11.4, 2.8 Гц, 1H), 3.70 (td, J = 11.3, 10.9, 2.5 Гц, 1H), 3.59 (dd, J = 11.3, 9.4 Гц, 1H), 2.75 (dt, J = 11.8, 2.6 Гц, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.52 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.45 – 2.39 (m, 4H), 1.66 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.32 мин, МС (ESI-положит.): 521 (M+H) ⁺ .
364		3-{{[4-Фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде стереоизомеров	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.16 (dt, J = 54.2, 4.6 Гц, 1H), 4.21 (dd, J = 9.5, 5.4 Гц, 1H), 4.10 (dd, J = 9.5, 5.4 Гц, 1H), 3.42 (dd, J = 17.3, 12.5 Гц, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.60 – 2.37 (m, 8H), 2.09 (ddd, J = 30.6, 15.2, 6.7 Гц, 1H), 1.72 (d, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.13 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 524 (M+H) ⁺ .
365		3-{{[4-Фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид, в виде стереоизомеров	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.79 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1, 1.9 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.16 (dt, J = 54.0, 4.3 Гц, 1H), 4.21 (dd, J = 9.3, 5.5 Гц, 1H), 4.10 (dd, J = 9.4, 5.4 Гц, 1H), 3.42 (dd, J = 18.1, 11.8 Гц, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.63 – 2.37 (m, 8H), 2.09 (ddd, J = 30.4, 14.9, 6.6 Гц, 1H), 1.67 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.22 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 523 (M+H) ⁺ .

Пример 366: 3-{{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид

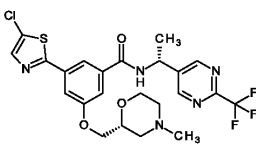
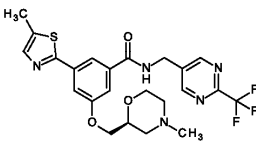
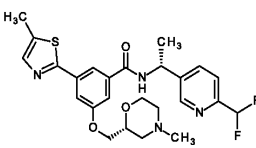
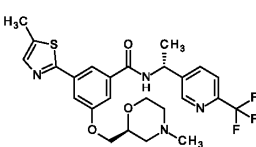
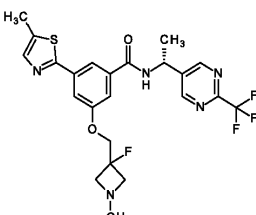


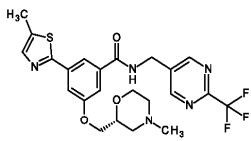
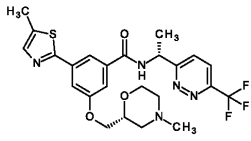
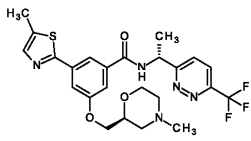
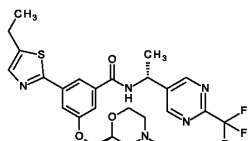
К раствору промежуточного соединения 138 (82 мг, 0.16 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли формальдегид (37%-ный водный раствор, 0.02 мл, 0.32 ммоль) и уксусную кислоту (0.009 мл, 0.16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (51 мг, 0.24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч. Реакционную смесь пропускали через SCX картридж (промывая метанолом, элюируя 7н. аммиаком в метаноле) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с водой, фильтровали и сушили в высоковакуумном сушильном шкафу с получением 37 мг (выход 44%) указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

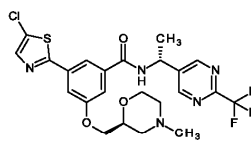
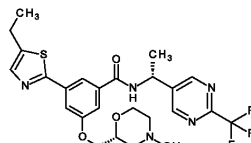
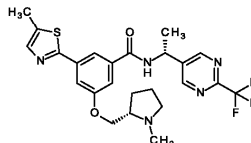
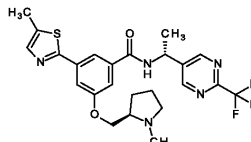
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] 9.13 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 5.29 (m, 1H), 4.12 (d, J=4.9 Гц, 2H), 3.83 (d, J=10.4 Гц, 2H), 3.64-3.45 (m, 1H), 2.80 (d, J=11.0 Гц, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (td, J=11.2, 3.0 Гц, 1H), 1.94 (t, J=10.6 Гц, 1H), 1.57 (d, J=7.1 Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.18 мин, МС (ESI-положит.): m/z=521.2 (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для примера 366, следующие примеры получали, используя СТАВ и соответствующие аминные и альдегидные или кетонные исходные вещества.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
367		3-(5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{(2R)-4-метилморфолин-2-ил}метокси}-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 9.8, 5.9 Гц, 1H), 4.09 – 3.99 (m, 2H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.79 (t, J = 11.0 Гц, 1H), 2.88 (d, J = 10.2 Гц, 1H), 2.73 (d, J = 11.4 Гц, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (t, J = 10.5 Гц, 1H), 2.11 (t, J = 9.5 Гц, 1H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.28 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 542.0 (M+H) ⁺ .
368		3-{{(2S)-4-метилморфолин-2-ил}метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{2-(трифторметил)пиримидин-5-ил}метил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.86 (s, 2H), 7.80 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.50 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 6.95 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 4.65 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 4.05 (dd, J = 9.9, 5.9 Гц, 1H), 3.98 (dd, J = 9.9, 4.2 Гц, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.70 (td, J = 11.4, 2.4 Гц, 1H), 2.80 (d, J = 11.2 Гц, 1H), 2.64 (d, J = 11.5 Гц, 1H), 2.45 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (td, J = 11.4, 3.3 Гц, 1H), 2.02 (t, J = 10.7 Гц, 1H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 1.99 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 508 (M+H) ⁺ .
369		N-{{(1R)-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]этил}-3-{{(2R)-4-метилморфолин-2-ил}метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.73 – 8.65 (m, 1H), 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.75 – 6.51 (m, 2H), 5.37 (m, 1H), 4.17 – 3.94 (m, 4H), 3.89 – 3.75 (m, 1H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.47 – 2.33 (m, 3H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.66 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.01 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 503.1 (M+H) ⁺ .
370		3-{{(2S)-4-метилморфолин-2-ил}метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): δ [м.д.] 9.13 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 8.83 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.09 (dd, J = 8.2, 1.7 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.55 (s, 2H), 5.29 (m, 1H), 4.12 (d, J = 5.0 Гц, 2H), 3.88 – 3.74 (m, 2H), 3.56 (td, J = 11.2, 2.4 Гц, 1H), 2.80 (d, J = 11.1 Гц, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (td, J = 11.3, 3.2 Гц, 1H), 1.93 (t, J = 10.6 Гц, 1H), 1.57 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.21 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 521.1 (M+H) ⁺ .
371		3-[(3-Фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.89 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.59 (dd, J = 2.4, 1.4 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 1H), 6.69 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.38 (d, J = 22.9 Гц, 2H), 3.73 – 3.61 (m, 2H), 3.30 – 3.15 (m, 2H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.44 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 510.00 (M+H) ⁺ .

372		3-{{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{2-(трифторметил)пиримидин-5-ил}метил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.86 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.57 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 2.3, 1.6 Гц, 1H), 6.88 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 4.72 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 4.12 (dd, J = 9.9, 6.0 Гц, 1H), 4.05 (dd, J = 9.9, 4.2 Гц, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 2H), 3.75 (td, J = 11.4, 2.4 Гц, 1H), 2.83 (d, J = 11.2 Гц, 1H), 2.68 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 2.52 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (td, J = 11.4, 3.3 Гц, 1H), 2.09 – 2.02 (m, 1H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.00 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 508.0 (M+H) ⁺ .
373		3-{{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 7.93 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.62 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 5.62 (m, 1H), 4.15 (ddd, J = 8.6, 5.9, 2.7 Гц, 1H), 4.08 (dt, J = 9.8, 4.7 Гц, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.78 (td, J = 11.4, 2.4 Гц, 1H), 2.86 (d, J = 11.1 Гц, 1H), 2.70 (d, J = 11.4 Гц, 1H), 2.55 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (td, J = 11.5, 3.3 Гц, 1H), 2.08 (td, J = 10.8, 3.8 Гц, 1H), 1.78 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.07 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 522 (M+H) ⁺ .
374		3-{{[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 1H), 4.09 – 4.04 (m, 1H), 4.04 – 3.99 (m, 1H), 3.97 (d, J = 11.5 Гц, 1H), 3.80 (t, J = 11.1 Гц, 1H), 2.88 (d, J = 11.1 Гц, 1H), 2.73 (d, J = 11.0 Гц, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 1.76 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.10 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 522 (M+H) ⁺ .
375		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 9.14 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 9.12 (s, 2H), 7.94 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 4.11 (d, J = 5.0 Гц, 2H), 3.88 – 3.74 (m, 2H), 3.55 (td, J = 11.2, 2.4 Гц, 1H), 2.90 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 2.63 – 2.58 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.01 (td, J = 11.3, 3.2 Гц, 1H), 1.93 (t, J = 10.6 Гц, 1H), 1.61 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.29 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F)

			В.у. = 2.28 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 536.1 (M+H) ⁺ .
376		3-(5-Хлор-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 2H), 4.06 – 4.00 (m, 1H), 3.97 (d, J = 11.6 Гц, 1H), 3.80 (t, J = 10.6 Гц, 1H), 2.89 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 2.74 (d, J = 10.6 Гц, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.33 – 2.19 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.73 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.28 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 542.0 (M+H) ⁺ .
377		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): δ [м.д.] 9.20 – 9.06 (m, 3H), 7.94 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (dt, J = 8.2, 2.3 Гц, 2H), 5.30 (m, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 2H), 3.89 – 3.73 (m, 2H), 3.55 (td, J = 11.2, 2.4 Гц, 1H), 2.90 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.83 – 2.74 (m, 1H), 2.70 – 2.56 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.01 (td, J = 11.3, 3.3 Гц, 1H), 1.93 (t, J = 10.6 Гц, 1H), 1.61 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.29 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.29 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 536.1 (M+H) ⁺ .
378		3-{[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (250 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 6.64 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.12 (t, J = 7.4 Гц, 1H), 2.74 – 2.58 (m, 1H), 2.53 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.40 – 2.21 (m, 1H), 2.10 – 1.75 (m, 4H), 1.70 (d, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.41 мин, МС (ESI-положит.) m/z = 506 (M+H) ⁺ .
379		3-{[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.92 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 6.74 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 9.3, 5.2 Гц, 1H), 3.99 (dd, J = 9.3, 5.1 Гц, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.54 – 2.50 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.90 – 1.71 (m, 3H), 1.69 (d, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.41 мин, МС (ESI-положит.) m/z = 506 (M+H) ⁺ .

380		3-[(1-Метилпиперидин-4-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.95 (s, 2H), 7.83 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.52 (dt, J = 4.6, 1.3 Гц, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 3.93 (d, J = 5.8 Гц, 2H), 2.98 (d, J = 10.8 Гц, 2H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.08 (t, J = 11.3 Гц, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 3H), 1.72 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 1.63 – 1.49 (m, 2H). ЖХМС (Аналитический Метод F): В.у. = 2.23 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 520 (M+H) ⁺ .
381		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[2R)-4-(пропан-2-ил)морфолин-2-ил]метокси]-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.96 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 4.05 – 3.70 (m, 3H), 2.85 (s, 4H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 1.73 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.43 – 0.99 (m, 7H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.40 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 550 (M+H) ⁺ .
382		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[[2S)-4-(пропан-2-ил)морфолин-2-ил]метокси]-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): δ [м.д.] 1.00 (d, J=6.5, 6H), 1.62 (d, J=7.1, 3H), 2.14 (t, J=10.6, 1H), 2.19 – 2.29 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.58 – 2.68 (m, 2H), 2.79 – 2.88 (m, 1H), 3.47 – 3.59 (m, 1H), 3.75 – 3.82 (m, 1H), 3.82 – 3.88 (m, 1H), 4.06 – 4.17 (m, 2H), 5.26 – 5.35 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.65 (d, J=1.2, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.15 (d, J=7.1, 1H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.23 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 550 (M+H) ⁺ .
383		3-[[4,4-Дифтор-1-метилпиперидин-3-ил]метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид, в виде смеси 2-х диастереоизомеров	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.87 (s, 2H), 7.80 – 7.76 (m, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.63 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.32 (dt, J = 9.1, 3.2 Гц, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 1H), 2.95 (d, J = 9.3 Гц, 1H), 2.71 – 2.65 (m, 1H), 2.56 – 2.48 (m, 1H), 2.46 (d, J = 0.6 Гц, 3H), 2.33 – 2.24 (m, 4H), 2.19 (t, J = 9.9 Гц, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.65 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.29 мин, МС (ESI-положит.) m/z = 556 (M+H) ⁺ .

Пример 383 образовывался в виде смеси двух диастереоизомеров. СКФХ хиральная очистка (метод 15) обеспечивала диастереоизомер 1 (пример 384) и диастереоизомер 2 (пример 385).

Пример 384: диастереоизомер 1; 3-[[4,4-дифтор-1-метилпиперидин-3-ил]метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид.

СКФХ хиральная очистка (метод 15) 90.3 мг примера 383 давала 32.9 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

СКФХ хиральный анализ (метод 15): 99.2% е.е., В.у.=1.71 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.84 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.54 (dd, J=2.4, 1.4 Гц, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.39 (dd, J=2.3, 1.6 Гц, 1H), 6.58 (d, J=6.4 Гц, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.39 (dd, J=9.4, 3.8 Гц, 1H), 4.06 (t, J=9.2 Гц, 1H), 3.03 (d, J=10.4 Гц, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.54 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.41-2.31 (m, 4H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.72 (d, J=7.2 Гц, 3H).

ЖХ-МС (аналитический метод F) В.у.=2.32 мин, МС (ESI-положит.): m/z=556 (M+H)⁺.

Пример 385: диастереоизомер 2; 3-[[4,4-Дифтор-1-метилпиперидин-3-ил]метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид.

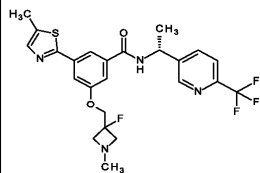
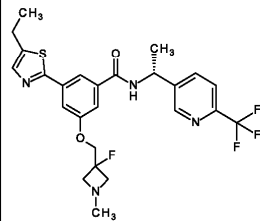
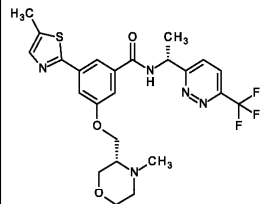
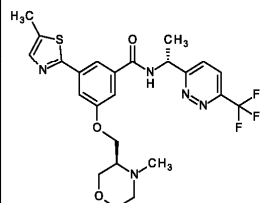
СКФХ хиральная очистка (метод 15) 90.3 мг примера 383 давала 27 мг указанного в заголовке соединения.

СКФХ хиральный анализ (метод 15): 99.9% е.е., В.у.=2.06 мин.

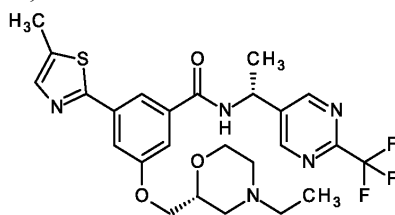
¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.84 (t, J=1.4 Гц, 1H), 7.55 (dd, J=2.4, 1.4 Гц, 1H), 7.53 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.39 (dd, J=2.3, 1.6 Гц, 1H), 6.57 (d, J=6.5 Гц, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.40 (dd, J=9.4, 3.8 Гц, 1H), 4.06 (t, J=9.2 Гц, 1H), 3.02 (d, J=10.4 Гц, 1H), 2.75 (d, J=11.2 Гц, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.54 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.39-2.31 (m, 4H), 2.26 (t, J=10.1 Гц, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.72 (d, J=7.2 Гц, 3H).

ЖХ-МС (аналитический метод F) В.у.=2.32 мин, МС (ESI-положит.): m/z=556 (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для примера 346, следующие примеры получали, используя ТЗР и соответствующие исходные вещества -карбоновые кислоты и первичные амины.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
386		3-[(3-Фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.79 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.59 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 1H), 6.62 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.38 (d, J = 22.7 Гц, 2H), 3.74 – 3.58 (m, 2H), 3.25 (dd, J = 21.7, 9.5 Гц, 2H), 2.53 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.67 (d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХМС (Метод А) В.у. = 3.49 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 509.05 (M+H) ⁺ .
387		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси]-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.81 (s, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.50 – 4.31 (m, 2H), 3.75 (t, J = 9.7 Гц, 2H), 3.30 (dd, J = 21.5, 8.7 Гц, 2H), 2.93 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.39 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.39 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 523 (M+H) ⁺ .
388		3-[(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.61 – 7.59 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 9.8, 5.2 Гц, 1H), 3.95 (dd, J = 11.4, 2.7 Гц, 1H), 3.88 – 3.83 (m, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 3.64 (t, J = 10.0 Гц, 1H), 2.81 (d, J = 10.8 Гц, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.46 (m, 4H), 1.76 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.04 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 522 (M+H) ⁺ .
389		3-[(3S)-4-метилморфолин-3-ил]метокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.43 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.22 – 4.15 (m, 1H), 4.15 – 4.09 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 11.3, 2.9 Гц, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 3.64 (t, J = 10.3 Гц, 1H), 2.81 (d, J = 9.9 Гц, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.53 (d, 3H), 2.46 (m, 4H), 1.76 (d, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.03 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 522 (M+H) ⁺ .

Пример 390: 3-[(2R)-4-этилморфолин-2-ил]метокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид



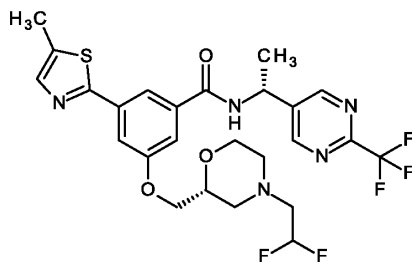
Раствор примера 347 (80 мг, 0.15 ммоль), иодэтана (14.5 мкл, 0.18 ммоль) и карбоната калия (31 мг, 0.23 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) перемешивали в течение 1 ч при КТ. Реакционную смесь затем нагревали до 80°C с помощью микроволнового облучения в течение 20 мин. Реакционную смесь повторно обрабатывали иодэтаном (14.5 мкл, 0.18 ммоль) и нагревали до 80°C с помощью микроволнового облучения в течение еще 20 мин. Реакционную смесь фильтровали через Целит® и концентрировали при по-

ниженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) и лиофилизировали из смеси MeCN/вода с получением 40.4 мг (выход 50%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.87 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.57 (dd, $J=2.4$, 1.5 Гц, 1H), 7.52 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.41 (dd, $J=2.3$, 1.6 Гц, 1H), 6.63 (d, $J=6.5$ Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.12 (dd, $J=9.9$, 6.0 Гц, 1H), 4.05 (dd, $J=9.9$, 4.1 Гц, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.76 (td, $J=11.4$, 2.4 Гц, 1H), 2.91 (d, $J=11.1$ Гц, 1H), 2.77 (d, $J=11.5$ Гц, 1H), 2.53 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 2.46 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 2.17 (td, $J=11.4$, 3.3 Гц, 1H), 2.03 (t, $J=10.7$ Гц, 1H), 1.71 (d, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.11 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод F) В.у.=2.17 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=536$ (M+H) $^+$.

Пример 391: 3-{[(2R)-4-(2,2-дифторэтил)морфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил} бензамид

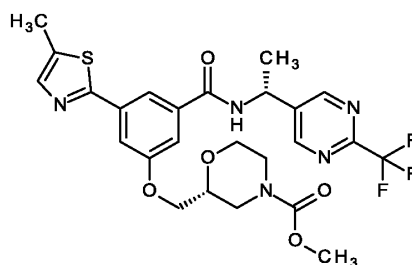


Перемешиваемую смесь примера 347 (100 мг, 0.19 ммоль), 1,1-дифтор-2-иодэтана (20 мкл, 0.21 ммоль) и карбоната калия (40 мг, 0.29 ммоль) в безводном ацетонитриле (3 мл) нагревали до 80°C с помощью микроволнового облучения в течение 20 мин. Добавляли дополнительные количества 1,1-дифтор-2-иодэтана (40 мкл, 0.42 ммоль) и карбоната калия (40 мг, 0.29 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C с помощью микроволнового облучения в течение 20 мин. Добавляли дополнительное количество 1,1-дифтор-2-иодэтана (100 мкл, 2.1 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч с помощью микроволнового облучения. Добавляли дополнительное количество 1,1-дифтор-2-иодэтана (100 мкл, 2.1 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч с помощью микроволнового облучения. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод В), и затем лиофилизировали из смеси ацетонитрил/вода с получением 64 мг (выход 58%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (dd, $J=2.3$, 1.4 Гц, 1H), 7.52 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.62 (d, $J=6.3$ Гц, 1H), 5.92 (t, $J=55.9$ Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.11 (dd, $J=9.8$, 5.7 Гц, 1H), 4.04 (dd, $J=9.8$, 4.4 Гц, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 2.94 (d, $J=11.1$ Гц, 1H), 2.84-2.74 (m, 3H), 2.53 (d, $J=0.9$ Гц, 3H), 2.48 (td, $J=11.3$, 2.7 Гц, 1H), 2.35 (t, $J=10.6$ Гц, 1H), 1.71 (d, $J=7.2$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (аналитический метод F) В.у.=3.24 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=572$ (M+H) $^+$.

Пример 392: метил (2R)-2-{[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил)фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат

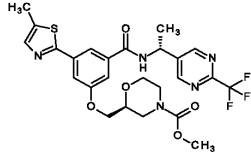


К раствору примера 347 (35 мг, 69.0 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIPEA (24 мкл, 138 мкмоль) и метилхлорформиат (8.0 мкл, 103 мкмоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли ДХМ (3 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (3 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (2×3 мл). Объединенные ДХМ слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage IsoleraTM (элюирование смесями 0-20% MeOH в ДХМ на 10 г предварительно заправленной колонке KP-SiO₂) и продукт лиофилизировали из смеси MeCN/вода с получением 31.8 мг (выход 82%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

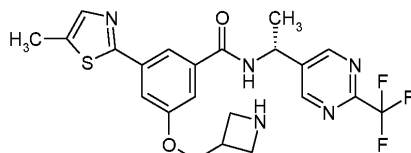
^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=2.4$, 1.4 Гц, 1H), 7.53 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 6.64 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 2H), 4.07 (dd, $J=9.9$, 4.7 Гц, 1H), 4.02-3.87 (m, 2H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, $J=11.6$ Гц, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.54 (d, $J=1.1$ Гц, 3H), 1.72 (d, $J=7.2$ Гц, 3H).

ЖХМС (аналитический метод D) В.у.=4.31 мин, МС (ESI-положит.): $m/z=566$ (M+H)⁺.

По аналогии с методикой, описанной для примера 392, следующий пример получали из соответствующих исходных веществ - вторичного амина и хлорформата.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
393		Метил (2S)-2-{{[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}карбамоил}фенокси]метил}морфолин-4-карбоксилат	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 1.61 (d, J=7.1, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.79 – 3.08 (m, 2H), 3.49 (td, J=11.6, 2.8, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.73 – 3.83 (m, 2H), 3.88 (d, J=11.2, 1H), 3.94 – 4.05 (m, 1H), 4.11 – 4.22 (m, 2H), 5.25 – 5.35 (m, 1H), 7.52 – 7.59 (m, 2H), 7.64 (d, J=1.2, 1H), 7.93 (t, J=1.3, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.15 (d, J=7.1, 1H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 3.38 мин, МС (ESI-положит.): $m/z = 566$ (M+H) ⁺ .

Пример 394: 3-(азетидин-3-илметокси)-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид

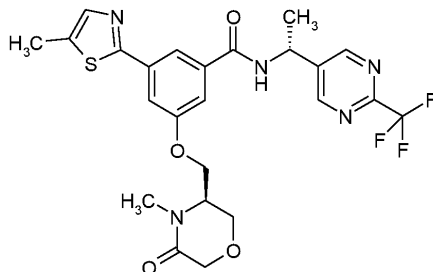


Смесь промежуточного соединения 148 (90.0 мг, 156 мкмоль), ТФУ (60 мкл, 780 мкмоль) в ДХМ перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь упаривали досуха и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, ЖХМС, В.у.: 0.85 мин) с получением 15.0 мг (выход 18%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] 1.61 (d, 3H), 3.10-3.21 (m, 1H), 3.63-3.78 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 5.19-5.39 (m, 1H), 7.49-7.70 (m, 3H), 7.88-7.99 (m, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.20-9.33 (m, 1H).

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.85 мин, МС ES+ $m/z=478$ (M+H)⁺.

Пример 395: 3-{{[(3R)-4-метил-5-оксоморфолин-3-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид



Смесь промежуточного соединения 5CX (417 мг, 1.15 ммоль), промежуточного соединения VI (367 мг, 1.61 ммоль), НАТУ (1.05 г, 2.76 ммоль) и DIPEA (980 мкл, 5.8 ммоль) в ДМФА (52 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Смесь упаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент гексан/ЭА) с получением 313 мг (выход 49%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] 1.61 (d, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.70-3.81 (m, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.96-4.12 (m, 3H), 4.22-4.41 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 7.50-7.70 (m, 3H), 7.96 (t, 1H), 9.06-9.27 (m, 3H).

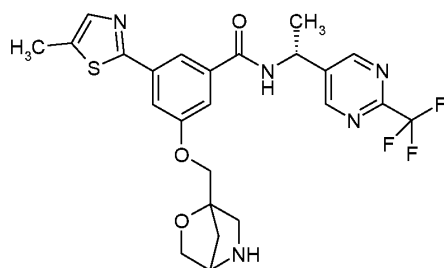
ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.15 мин, МС ES+ $m/z=536$ (M+H)⁺.

По аналогии с методикой синтеза, описанной для примера 395, следующие примеры получали из соответствующих исходных веществ:

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
396		3-((5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(3R)-5-оксоморфолин-3-ил]метокси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.06 мин, МС ES+ m/z = 522 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 1.61 (d, 3 H) 3.70 - 3.80 (m, 1 H) 3.86 (t, 2 H) 3.97 - 4.12 (m, 3 H) 4.17 (d, 1 H) 5.30 (s, 1 H) 7.50 - 7.70 (m, 3 H) 7.91 - 8.01 (m, 1 H) 8.30 (d, 1 H) 9.12 (s, 2 H) 9.20 (d, 1 H)
397		3-{[(5S)-3-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.11 мин, МС ES+ m/z = 522 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 1.61 (d, 3 H) 2.79 (s, 3 H) 3.43 (dd, 1 H) 3.70 (t, 1 H) 4.18 - 4.41 (m, 2 H) 4.79 - 4.97 (m, 1 H) 5.30 (s, 1 H) 7.52 - 7.71 (m, 3 H) 7.95 (t, 1 H) 9.12 (s, 2 H) 9.20 (d, 1 H)
398		3-{[(5R)-3-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.11 мин, МС ES+ m/z = 522 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 1.61 (d, 3 H) 2.79 (s, 3 H) 3.38 - 3.49 (m, 1 H) 3.70 (s, 1 H) 4.19 - 4.40 (m, 2 H) 4.82 - 4.96 (m, 1 H) 5.30 (s, 1 H) 7.49 - 7.71 (m, 3 H) 7.95 (t, 1 H) 9.12 (s, 2 H) 9.19 (d, 1 H)
399		3-{[(2R)-4-метил-5-оксоморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.09 мин, МС ES+ m/z = 536 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 1.61 (d, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 3.35 - 3.39 (m, 1 H) 3.42 - 3.54 (m, 1 H) 4.13 (s, 2 H) 4.23 (s, 3 H) 5.21 - 5.37 (m, 1 H) 7.50 - 7.69 (m, 3 H) 7.88 - 7.99 (m, 1 H) 9.12 (s, 3 H)
400		3-((5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(2S)-5-оксоморфолин-2-ил]метокси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.04 мин, МС ES+ m/z = 522 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 1.60 (d, 3 H) 3.31 (s, 2 H) 4.09 (s, 3 H) 4.15 - 4.28 (m, 2 H) 5.21 - 5.37 (m, 1 H) 7.50 - 7.68 (m, 3 H) 7.94 (s, 1 H) 8.02 - 8.13 (m, 1 H) 9.12 (s, 3 H)

401		3-[(2S)-4-метил-5-оксоморфолин-2-ил]метокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.09 мин, МС ES+ m/z = 536 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 1.61 (d, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 3.35 - 3.41 (m, 1 H) 3.48 (s, 1 H) 4.13 (s, 2 H) 4.18 - 4.31 (m, 3 H) 5.30 (s, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 2 H) 7.65 (d, 1 H) 7.94 (t, 1 H) 9.06 - 9.25 (m, 3 H)
402		3-[(3S)-4-метил-5-оксоморфолин-3-ил]метокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.11 мин, МС ES+ m/z = 536 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 1.61 (d, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 3.70 - 3.81 (m, 1 H) 3.88 (s, 1 H) 3.97 - 4.12 (m, 3 H) 4.29 (d, 2 H) 5.30 (s, 1 H) 7.51 - 7.69 (m, 3 H) 7.96 (t, 1 H) 9.12 (s, 2 H) 9.19 (d, 1 H)
403		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(3S)-5-оксоморфолин-3-ил]метокси-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.06 мин, МС ES+ m/z = 522 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 1.61 (d, 3 H) 3.71 - 3.79 (m, 1 H) 3.86 (t, 2 H) 4.02 (s, 2 H) 4.08 (d, 1 H) 4.14 - 4.24 (m, 1 H) 5.30 (s, 1 H) 7.51 - 7.70 (m, 3 H) 7.95 (t, 1 H) 8.30 (d, 1 H) 9.12 (s, 2 H) 9.20 (d, 1 H)
404		Трет-бутил 1-[(3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]карбамоил]фенокси]метил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилат, в виде смеси 2-х диастереоизомеров	ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.37 мин, МС ES+ m/z = 620 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 1.41 (d, 9 H) 1.61 (d, 3 H) 1.84 - 2.00 (m, 2 H) 3.34 - 3.48 (m, 2 H) 3.72 - 3.79 (m, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 1 H) 4.44 (br. s., 3 H) 5.21 - 5.37 (m, 1 H) 7.52 - 7.72 (m, 3 H) 7.94 (t, 1 H) 9.12 (s, 3 H)
405		3-[(5-Изопропил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, в виде смеси 2-х диастереоизомеров	ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.94 мин, МС ES+ m/z = 562 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 1.00 (t, 6 H) 1.61 (d, 3 H) 1.69 - 1.86 (m, 2 H) 2.61 - 2.76 (m, 1 H) 3.13 (d, 1 H) 3.60 - 3.72 (m, 2 H) 3.99 (d, 1 H) 4.27 - 4.46 (m, 2 H) 5.30 (s, 1 H) 7.50 - 7.69 (m, 3 H) 7.92 (t, 1 H) 9.07 - 9.23 (m, 3 H)
406		3-[(5-Метил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метокси]-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, в виде смеси 2-х диастереоизомеров	ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.89 мин, МС ES+ m/z = 534 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] 1.61 (d, 3 H) 1.74 (d, 1 H) 1.90 (s, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.59 (s, 1 H) 2.97 (d, 1 H) 3.46 (s, 2 H) 3.67 (dd, 1 H) 4.01 (d, 1 H) 4.28 - 4.49 (m, 2 H) 5.30 (s, 1 H) 7.50 - 7.71 (m, 3 H) 7.93 (s, 1 H) 9.06 - 9.24 (m, 1 H)

Пример 407: 3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-1-илметокси]-N-[(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, в виде смеси 2-х диастереоизомеров



Смесь примера 404 (610 мг, 984 мкмоль) и ТФУ (5.0 мл, 65 ммоль) в ДХМ (50 мл) перемешивали до полного превращения. Смесь упаривали досуха при пониженном давлении. Добавляли воду, насыщенный водный раствор NaHCO_3 и ДХМ и фазы разделяли. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои упаривали досуха и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, ЖХМС, В.у.: 0.90 мин) с получением 480.0 мг (выход 94%) указанного в заголовке соединения.

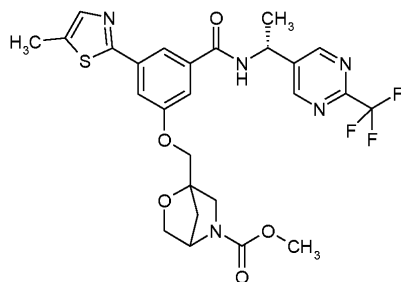
^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] 1.61 (d, 3H), 1.67-1.80 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.62-3.84 (m, 3H), 4.36-4.53 (m, 2H), 5.30 (t, 1H), 7.52-7.67 (m, 3H), 7.93 (t, 1H), 9.08-9.24 (m, 3H).

ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.88 мин, МС ES^+ $m/z=520$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

По аналогии с методикой синтеза, описанной для примера 366, следующие примеры получали, используя СТАВ и соответствующие аминные и альдегидные или кетонные исходные вещества, и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1):

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
408		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид, в виде смеси 2-х диастереоизомеров	ЖХМС, метод 1, в.у.: 0.93 мин, МС ES^+ $m/z = 562$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] 0.88 (t, 3 H) 1.32 - 1.47 (m, 2 H) 1.61 (d, 3 H) 1.68 - 1.75 (m, 1 H) 1.80 - 1.89 (m, 1 H) 2.96 - 3.04 (m, 1 H) 3.48 - 3.51 (m, 1 H) 3.62 - 3.70 (m, 1 H) 3.92 - 4.03 (m, 1 H) 4.38 (d, 2 H) 5.23 - 5.35 (m, 1 H) 7.52 - 7.68 (m, 3 H) 7.92 (s, 1 H) 9.12 (s, 3 H)

Пример 409: метил 1-{{3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]карбамоил}фенокси]метил}-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилат, в виде смеси 2-х диастереоизомеров

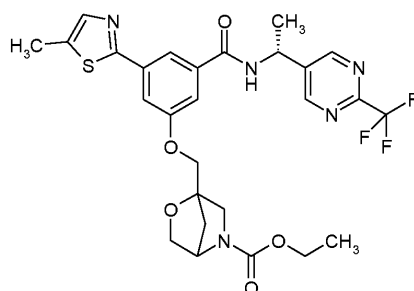


К смеси примера 407 (105 мг, 202 мкмоль), DIPEA (180 мкл, 1.0 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли метилхлорформиат (47 мкл, 610 мкмоль), и смесь перемешивали до полного превращения. Добавляли воду и ДХМ и слои упаривали. Водный слой экстрагировали ДХМ и объединенные органические слои упаривали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, ЖХМС, В.у.: 1.19 мин) с получением 70.0 мг (выход 60%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] 1.61 (d, 3H), 1.92 (s, 2H), 3.34-3.54 (m, 2H), 3.61 (d, 3H), 3.73-3.93 (m, 2H), 4.39-4.61 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 7.53-7.70 (m, 3H), 7.94 (t, 1H), 9.07-9.26 (m, 3H).

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.19 мин, МС ES^+ $m/z=578$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 410: этил 1-{{3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]карбамоил}фенокси]метил}-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилат, в виде смеси 2-х диастереоизомеров

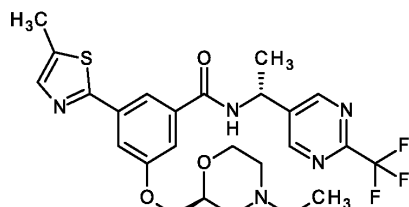


К смеси примера 407 (50.0 мг, 96.2 мкмоль), DIPEA (84 мкл, 480 мкмоль) в ДХМ (2.4 мл) добавляли этилхлорформиат (31.3 мг, 289 мкмоль), и смесь перемешивали до полного превращения. Добавляли воду и ДХМ и слои упаривали. Водный слой экстрагировали ДХМ и объединенные органические слои упаривали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1, ЖХМС, В.у.: 1.25 мин) с получением 40.0 мг (выход 70%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] 1.19 (q, 3H), 1.61 (d, 3H), 1.91 (br. s., 2H), 3.35-3.57 (m, 2H), 3.71-3.91 (m, 2H), 3.99-4.14 (m, 2H), 4.38-4.58 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 7.51-7.71 (m, 3H), 7.94 (t, 1H), 9.07-9.24 (m, 3H).

ЖХМС, метод 1, в.у.: 1.25 мин, MC ES+ $m/z=592$ (M+H) $^+$.

Пример 411: 3-{[(2S)-4-этилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид



Пример 350 (50 мг, 0.10 ммоль) растворяли в DCE (1 мл) при КТ. Добавляли ацетальдегид (55 мкл) и уксусную кислоту (5 мкл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли СТАВ (63 мг, 0.30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (2 мл) и экстрагировали ДХМ (2×2 мл). Объединенную органику сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением сырого продукта. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ (метод А) в две инъекции давала 11 мг (выход 20%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] 1.01 (t, J=7.2, 3H), 1.61 (d, J=7.1, 3H), 1.93 (t, J=10.6, 1H), 2.01 (td, J=11.3, 3.2, 1H), 2.35 (q, J=7.2, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.55 (td, J=11.2, 2.4, 1H), 3.77-3.86 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H), 5.25-5.34 (m, 1H), 7.54 (d, J=1.3, 2H), 7.64 (d, J=1.2, 1H), 7.92 (t, J=1.4, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.15 (d, J=7.1, 1H).

ЖХ-МС (аналитический метод А) В.у.=2.17 мин, MC (ESI-положит.): $m/z=536.1$ (M+H) $^+$.

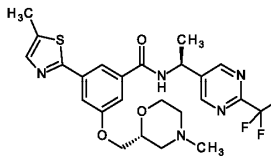
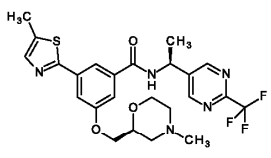
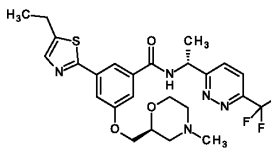
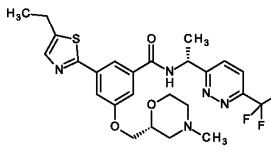
По аналогии с методикой, описанной для примера 346, следующий пример получали, используя ТЗР и соответствующие исходные вещества - карбоновую кислоту и первичный амин.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
412		Трет-бутил (2R)-2-{[3-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-((1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил)карбамоил]феноксипропан-2-ил}метил-4-карбоксилат	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.48 (m, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.23 – 6.94 (m, 1H), 5.41 – 5.31 (m, 1H), 4.15 – 3.80 (m, 5H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 3.09 – 2.63 (m, 2H), 2.53 – 2.49 (m, 3H), 1.70 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.47 (s, 9H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 4.02 мин, MC (ESI-положит.) $m/z = 608$ (M+H) $^+$.

По аналогии с методикой, описанной для примера 347, следующие примеры получали, используя ТФУ и соответствующие N-Вос защищенные аминные исходные вещества.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
413		3-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-морфолин-2-илметокси]-N-{(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 6.99 (d, J = 6.7 Гц, 1H), 5.39 – 5.30 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 9.9, 5.9 Гц, 1H), 3.99 (dd, J = 9.9, 4.2 Гц, 2H), 3.97 – 3.86 (m, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.06 – 2.99 (m, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 2H), 2.77 (dd, J = 12.0, 10.4 Гц, 1H), 2.50 (d, 3H), 1.69 (d, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод D) В.у. = 3.17 мин, МС (ESI-положит.) m/z = 508 (M+H) ⁺ .
414		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-морфолин-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 7.92 – 7.89 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 7.44 – 7.42 (m, 1H), 5.65 – 5.54 (m, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 2H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 3.70 (td, J = 11.3, 2.7 Гц, 1H), 3.07 – 3.01 (m, 1H), 2.98 – 2.75 (m, 5H), 1.76 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.36 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.24 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 522.2 (M+H) ⁺ .
415		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-морфолин-2-илметокси]-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид	^1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 7.91 – 7.89 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 5.66 – 5.53 (m, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 2H), 3.97 – 3.86 (m, 2H), 3.70 (td, J = 11.3, 2.7 Гц, 1H), 3.07 – 3.01 (m, 1H), 2.99 – 2.74 (m, 5H), 1.76 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.36 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.21 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 522.3 (M+H) ⁺ .

По аналогии с методикой, описанной для примера 366, следующие примеры получали, используя STAB и соответствующие аминные и альдегидные или кетонные исходные вещества.

Прим.	Структура	Название	Аналитические данные
416		3-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	СКФХ Хиральный Анализ (Метод 16): 99.8% е.е., В.у. = 4.06 мин. ¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.93 (s, 2H), 7.88 – 7.84 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.50 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 6.82 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 5.40 – 5.30 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 9.9, 5.9 Гц, 1H), 4.04 (dd, J = 9.9, 4.1 Гц, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.81 – 3.72 (m, 1H), 2.87 – 2.81 (m, 1H), 2.73 – 2.67 (m, 1H), 2.54 – 2.50 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 1H), 1.70 (d, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.16 мин, МС (ESI-положит.) 522 (M+H) ⁺ .
417		3-[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метокси-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-[(1S)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил]бензамид	СКФХ Хиральный Анализ (Метод 16): 100% е.е., В.у. = 3.71 мин. ¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 8.94 (s, 2H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 6.79 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 9.6, 5.6 Гц, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 2H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.77 – 2.70 (m, 1H), 2.54 – 2.50 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.71 (s, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.16 мин, МС (ESI-положит.) 522 (M+H) ⁺ .
418		3-(5-Этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метокси-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 7.92 – 7.89 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.61 (dd, J = 2.4, 1.5 Гц, 1H), 7.54 – 7.52 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 2.3, 1.6 Гц, 1H), 5.65 – 5.48 (m, 1H), 4.15 – 4.10 (m, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 3.79 – 3.72 (m, 1H), 2.90 (qd, J = 7.5, 0.9 Гц, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 2.71 – 2.65 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 – 2.16 (m, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.76 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.36 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.27 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 536.3 (M+H) ⁺ .
419		3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси-N-[(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил]бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ [м.д.] 7.84 – 7.83 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.54 (dd, J = 2.2, 1.5 Гц, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 7.36 (dd, J = 2.3, 1.5 Гц, 1H), 5.59 – 5.49 (m, 1H), 4.08 – 4.03 (m, 1H), 4.01 – 3.96 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.80 – 2.76 (m, 1H), 2.64 – 2.60 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.69 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.29 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХМС (Аналитический Метод F) В.у. = 2.27 мин, МС (ESI-положит.): m/z = 536.3 (M+H) ⁺ .

Фармацевтические композиции соединений изобретения

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений настоящего изобретения. Эти композиции могут быть использованы для достижения желательного фармакологического эффекта путем введения пациенту, который нуждается в этом. Пациент, для целей настоящего изобретения, является млекопитающим, включая человека, который ну-

ждается в лечении специфического состояния или болезни. Поэтому, настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, которые состоят из фармацевтически приемлемого носителя и фармацевтически эффективного количества соединения или его соли настоящего изобретения. Фармацевтически приемлемый носитель -предпочтительно носитель, который относительно нетоксичен и безвреден для пациента при концентрациях, совместимых с эффективной активностью активного компонента таким образом, чтобы любые побочные эффекты, приписываемые носителю, не искажали благоприятные воздействия активного компонента. Фармацевтически эффективное количество соединения предпочтительно представляет собой то количество, которое приводит к результату или оказывает влияние на специфическое состояние, которое подвергается лечению. Соединения настоящего изобретения можно вводить с фармацевтически приемлемыми носителями, известными в данной области, используя любые эффективные обычные формы дозирования, включая препараты с немедленным, замедленным и отсроченным высвобождением, перорально, парентерально, местно, назально, офтальмически, оптически, сублингвально, ректально, вагинально и т.п.

Для перорального введения соединения могут быть составлены в твердые или жидкие препараты, такие как капсулы, пилюли, таблетки, пастилки, леденцы, плавленые формы, порошки, растворы, суспензии или эмульсии, и могут быть получены согласно методам, известным в данной области для получения фармацевтических композиций. Твердые дозированные формы могут представлять собой капсулу, которая может быть стандартного желатинового типа с твердой или мягкой оболочкой, содержащую, например, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества и инертные наполнители, такие как лактоза, сахароза, фосфат кальция и кукурузный крахмал.

В другом варианте осуществления соединения настоящего изобретения могут быть таблетированы с обычными таблеточными основаниями, такими как лактоза, сахароза и кукурузный крахмал в комбинации со связывающими веществами, такими как акация, кукурузный крахмал или желатин, дезинтегрирующими средствами, предназначенными для того, чтобы способствовать распаду и растворению таблетки после введения, такими как картофельный крахмал, альгиновая кислота, кукурузный крахмал и гуаровая смола, трагакантовая камедь, акация, смазывающими веществами, предназначенными для улучшения текучести при гранулировании таблеток и для предотвращения прилипания таблеточного вещества на поверхности таблеточного пресса и пуансонов, как, например, тальк, стеариновая кислота или стеарат магния, кальция или цинка, красителями, окрашивающими средствами и ароматизирующими средствами, такими как мята, масло гаультерии или ароматизатор "вишня", предназначенными для повышения эстетических качеств таблеток и, чтобы сделать их более приемлемыми для пациента. Подходящие вспомогательные вещества для использования в пероральных жидких дозированных формах включают фосфат дикальция и разбавители, такие как вода и спирты, например, этанол, бензиловый спирт и полиэтиленовые спирты, или с добавлением фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, суспендирующего средства или эмульгирующего средства, или без них. Различные другие вещества могут присутствовать в качестве оболочек или для модификации иным образом физической формы единицы дозирования.

Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты шеллаком, сахаром или и тем, и другим.

Диспергируемые порошки и гранулы являются подходящими для составления водной суспензии. Они обеспечивают активный компонент в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие средства и суспендирующие средства иллюстрируются уже упомянутыми выше. Могут также присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подслащающие, ароматизирующие и окрашивающие средства, описанные выше.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут также находиться в виде эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как жидкий парафин или смесь растительных масел. Подходящие эмульгирующие средства могут представлять собой (1) природные смолы, такие как гуммиарабик и трагакантовая камедь, (2) природные фосфатиды, такие как соевые бобы и лецитин, (3) сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гекситол ангидридов, например, сорбитан моноолеат, (4) продукты конденсации указанных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитан моноолеат. Эмульсии могут также содержать подслащающие и ароматизирующие средства.

Масляные суспензии могут быть составлены путем суспендирования активного компонента в растительном масле таком как, например, арахисовое масло, оливковое масло, сезамовое масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, такой как, например, воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, например, этил или н-пропил и-гидроксibenзоат; одно или несколько окрашивающих средств; одно или несколько ароматических средств; и одно или несколько подслащающих средств, таких как сахароза или сахарин.

Сиропы и эликсиры могут быть составлены с помощью подслащающих средств, таких как, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахароза. Такие препараты могут также содержать сред-

ство, уменьшающее раздражение, и консервант, такой как метил- и пропилпарабены и ароматизирующие и окрашивающие средства.

Соединения настоящего изобретения можно также вводить парентерально, то есть, подкожно, внутривенно, интраокулярно, интрасиновиально, внутримышечно или интраперитонеально, в виде инъекционных дозировок соединения в предпочтительно физиологически приемлемом разбавителе с фармацевтическим носителем, который может представлять собой стерильную жидкость или смесь жидкостей, таких как вода, физиологический раствор, водные растворы декстрозы и родственных сахаров, спирт, такой как этанол, изопропиловый спирт или гексадециловый спирт, гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, глицеринкетали, такие как 2,2-диметил-1,1-диоксолан-4-метанол, простые эфиры, такие как поли(этиленгликоль) 400, масло, жирная кислота, сложный эфир жирной кислоты или глицерид жирной кислоты, или ацетилированный глицерид жирной кислоты, с добавлением фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, такого как мыло или детергент, суспендирующего средства, такого как пектин, карбомеры, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, или карбоксиметилцеллюлоза, или эмульгирующих средств и других фармацевтических адъювантов или без них.

Примеры масел, которые могут использоваться в парентеральных препаратах настоящего изобретения, представляют собой таковые из нефти, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, сезамовое масло, хлопковое масло, кукурузное масло, оливковое масло, вазелин и минеральное масло. Подходящие жирные кислоты включают олеиновую кислоту, стеариновую кислоту, изостеариновую кислоту и миристиновую кислоту. Подходящими сложными эфирами жирной кислоты являются, например, этилолеат и изопропилмириститат. Подходящие мыла включают соли жирной кислоты и щелочного металла, аммония и триэтаноламина и подходящие детергенты включают катионоактивные детергенты, например, галогениды диметилдиалкиламмония, галогениды алкилпиридиния и алкиламинацетаты; анионные детергенты, например, алкил-, арил- и олефинсульфонаты, алкил-, олефин-, простой эфир- и моноглицеридсульфаты и сульфосукцинаты; неионные детергенты, например, оксиды жирных аминов, алканоламиды жирных кислот и поли(оксиэтиленоксипропилен)ы или сополимеры этиленоксида или пропиленоксида; и амфотерные детергенты, например, алкил-бета-аминопропионаты и четвертичные аммониевые соли 2-алкилимидазолина, а также смеси.

Парентеральные композиции настоящего изобретения будут типично содержать приблизительно от 0.5% приблизительно до 25% по массе активного компонента в растворе. Также могут преимущественно использоваться консерванты и буферы. Чтобы минимизировать или устранить раздражение в участке инъекции, такие композиции могут содержать неионное поверхностно-активное вещество, имеющее гидрофильно-липофильный баланс (HLB) предпочтительно от приблизительно 12 до приблизительно 17. Количество поверхностно-активного вещества в таком препарате предпочтительно колеблется от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе. Поверхностно-активное вещество может быть одним компонентом, имеющим вышеупомянутый HLB, или может представлять смесь двух или большего числа компонентов, имеющих желательный HLB.

Примеры поверхностно-активных веществ, используемых в парентеральных препаратах, представляют собой класс сложных эфиров полиэтиленсорбитана и жирной кислоты, например, сорбитанмоноолеат, и высокомолекулярные аддукты этиленоксида с гидрофобным основанием, образованные конденсацией пропиленоксида с пропиленгликолем.

Фармацевтические композиции могут быть в виде стерильных инъекционных водных суспензий. Такие суспензии могут быть составлены согласно известным методам с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, таких как, например, натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик; диспергирующих или смачивающих средств, которые могут представлять собой природный фосфатид, такой как лецитин, продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой, например, полиоксиэтиленстеарат, продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом, например, гептадека-этиленоксицетанол, продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситола, такой как полиоксиэтиленсорбитолмоноолеат, или продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситолангидрида, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат.

Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе. Разбавителями и растворителями, которые могут использоваться, являются, например, вода, раствор Рингера, изотонические растворы хлорида натрия и изотонические растворы глюкозы. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно используются в качестве растворителей или суспендирующих сред. С этой целью, может использоваться любое мягкое, нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекционных форм можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Композицию изобретения можно также вводить в виде суппозитория для ректального введения

лекарственного средства. Эти композиции могут быть получены путем смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но становится жидким при ректальной температуре и будет поэтому таять в прямой кишке для высвобождения лекарственного средства. Такими веществами являются, например, масло какао и полиэтиленгликоль.

Другой препарат, используемый в способах настоящего изобретения, использует устройства трансдермальной доставки ("пластыри"). Такие трансдермальные пластыри могут использоваться для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединений настоящего изобретения в контролируемом количестве. Конструкция и использование трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических средств известны в данной области (см., например, патент США № 5,023,252, опубликованный 11 июня 1991 г., включенный в данное описание путем ссылки). Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной, периодической доставки или доставки по требованию фармацевтических средств.

Препараты с контролируемым высвобождением для парентерального введения включают липосомальную, полимерную микросферу и полимерные гелевые препараты, которые известны в данной области.

Может быть желательно или необходимо вводить фармацевтическую композицию пациенту через механическое устройство доставки. Конструкция и использование механических устройств доставки для доставки фармацевтических средств хорошо известны в данной области. Прямые методы для, например, введения лекарственного средства непосредственно в головной мозг обычно вовлекают размещение катетера для доставки лекарственного средства в систему желудочков пациента, чтобы обойти гематоэнцефалический барьер. Одна такая имплантируемая система доставки, используемая для транспорта средств в определенные анатомические участки организма, описана в патенте США № 5,011,472, опубликованном 30 апреля 1991 г.

Композиции изобретения могут также содержать другие обычные фармацевтически приемлемые компоненты, в общем обозначаемые как носители или разбавители, по мере необходимости или по желанию. Могут использоваться обычные методики для приготовления таких композиций в подходящих дозируемых формах. Такие компоненты и методики включают описанные в следующих ссылках, каждая из которых включена авторами путем ссылки: Powell, M.F. и др., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; и Nema, S. и др., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Обычно используемые фармацевтические компоненты, которые могут использоваться как подходящие для составления композиции для ее намеченного пути введения, включают

подкисляющие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, уксусную кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, соляную кислоту, азотную кислоту);

подщелачивающие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, раствор аммиака, карбонат аммония, диэтанолламин, моноэтанолламин, гидроксид калия, борат натрия, карбонат натрия, гидроксид натрия, триэтанолламин, троламин);

адсорбенты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, порошкообразную целлюлозу и активированный древесный уголь);

аэрозольные пропелленты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, углекислый газ, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC}-\text{CClF}_2$ и CClF_3);

средства для вытеснения воздуха (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, азот и аргон);

противогрибковые консерванты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, бензойную кислоту, бутилпарабен, этилпарабен, метилпарабен, пропилпарабен, бензоат натрия);

антибактериальные консерванты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, хлорид бензалкония, хлорид бензэтония, бензиловый спирт, хлорид цетилпиридиния, хлорбутанол, фенол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилмеркурия и тимерозал);

антиоксиданты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, аскорбиновую кислоту, аскорбил пальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, гипофосфорную кислоту, моноиоглицерин, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, формальдегид-сульфоксидат натрия, метабисульфит натрия);

связывающие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, блоксополимеры, природный и синтетический каучук, полиакрилаты, полиуретаны, силиконы, полисилоксаны и сополимеры бутадиенстирола);

буферные средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, метафосфат калия, фосфат дикалия, ацетат натрия, безводный цитрат натрия и дигидрат цитрата натрия);

средства-носители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, акациевый сироп, ароматический сироп, ароматический эликсир, вишневый сироп, сироп какао, апельсиновый сироп, сироп, кукурузное масло, минеральное масло, арахисовое масло, сезамовое масло, бактериостатический

натрия хлорид для инъекций и бактериостатическую воду для инъекций);

хелатирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, динатрия эдетат и эдетовую кислоту);

красители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, FD&C Красный № 3, FD&C Красный № 20, FD&C Желтый № 6, FD&C Синий № 2, D&C Зеленый № 5, D&C Оранжевый № 5, D&C Красный № 8, карамель и оксид железа красный);

просветляющие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, бентонит);

эмульгирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, акацию, цетомакрогол, цетиловый спирт, глицерилмоностеарат, лецитин, сорбитанмоноолеат, полиоксиэтилен 50 моностеарат);

инкапсулирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, желатин и ацетат фталат целлюлозы);

ароматизаторы (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, анисовое масло, корианное масло, какао, ментол, апельсиновое масло, масло мяты и ванилин);

гигроскопические вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, глицерин, пропиленгликоль и сорбит);

отмучивающие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, минеральное масло и глицерин);

масла (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, арахисовое масло, минеральное масло, оливковое масло, ореховое масло, сезамовое масло и растительное масло);

основания мазей (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, ланолин, гидрофильную мазь, полиэтиленгликолевую мазь, ванилин, мягкий гидрофильный ванилин, белую мазь, желтую мазь и мазь с розовой водой);

усиливающие проницаемость средства (трансдермальная доставка) (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, моногидрокси- или полигидроксиспирты, моно- или поливалентные спирты, насыщенные или ненасыщенные жирные спирты, насыщенные или ненасыщенные жирные сложные эфиры, насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, эфирные масла, фосфатидилпроизводные, цефалин, терпены, амиды, эфиры, кетоны и мочевины);

пластификаторы (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, диэтилфталат и глицерин);

растворители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, этанол, кукурузное масло, хлопковое масло, глицерин, изопропиловый спирт, минеральное масло, олеиновую кислоту, арахисовое масло, очищенную воду, воду для инъекций, стерильную воду для инъекций и стерильную воду для ирригаций);

усиливающие жесткость средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, цетиловый спирт, цетиловые сложные эфиры, воск, микрокристаллический воск, парафин, стеариловый спирт, белый воск и желтый воск);

основания суппозиторий (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, масло какао и полиэтиленгликоли (смеси));

поверхностно-активные вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, бензалкония хлорид, ноноксиол 10, октоксиол 9, полисорбат 80, натрия лаурилсульфат и сорбитанмонопальмитат);

суспендирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, агар, бентонит, карбомеры, натрий карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, каолин, метилцеллюлозу, трагакант и вигум);

подслащающие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, аспартам, декстрозу, глицерин, маннит, пропиленгликоль, натрий сахарин, сорбит и сахарозу);

таблеточные антиадгезивные вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, стеарат магния и тальк);

таблеточные связывающие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, акацию, альгиновую кислоту, натрий карбоксиметилцеллюлозу, прессуемый сахар, этилцеллюлозу, желатин, жидкую глюкозу, метилцеллюлозу, несшитый поливинилпирролидон и прежелатинизированный крахмал);

разбавители для таблеток и капсул (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, двухосновный фосфат кальция, каолин, лактозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, осажденный карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат натрия, сорбит и крахмал);

средства для таблеточной оболочки (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, жидкую глюкозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, ацетатфталат целлюлозы и шеллак);

вспомогательные вещества для прямого прессования таблеток (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, двухосновный фосфат кальция);

таблеточные дезинтегранты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, альгинатную кислоту, кальций карбоксиметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полакриллин калия, поперечно сшитый поливинилпирролидон, альгинат натрия, натрия крахмалгликолят и крахмал);

таблеточные скользящие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, коллоидный диоксид кремния, кукурузный крахмал и тальк);

таблеточные смазывающие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, стеариновую кислоту и стеарат цинка);

пигменты таблеток/капсул (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, диоксид титана);

таблеточные полирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, карнаубский воск и белый воск);

загустители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, пчелиный воск, цетиловый спирт и парафин);

средства тоничности (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, декстрозу и хлорид натрия);

увеличивающие вязкость средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, альгинатную кислоту, бентонит, карбомеры, натрий карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, альгинат натрия и трагакант); и

смазывающие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, гептадекаэтиленоксицетанол, лецитин, сорбитмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитмоноолеат и полиоксиэтиленстеарат).

Комбинированная терапия

Термин "комбинация" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области техники и может быть представлен в виде фиксированной комбинации, нефиксированной комбинации или набора компонентов.

Термин "фиксированная комбинация" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области техники и его определяют, как комбинацию, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют вместе в одной единичной лекарственной форме или в форме единого целого. Одним из примеров "фиксированной комбинации" является фармацевтическая композиция, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют в смеси для одновременного введения, как например, в составе. Другим примером "фиксированной комбинации" является фармацевтическая комбинация, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют в одной единице в не смешанном состоянии.

Термин "нефиксированная комбинация" или "набор компонентов" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области техники и его определяют, как комбинацию, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют в более, чем одной единице. Одним из примеров нефиксированной комбинации или набора компонентов является комбинация, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют раздельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора компонентов могут быть введены раздельно, последовательно, одновременно, параллельно или хронологически смещено.

Соединения настоящего изобретения могут вводиться в виде единственного фармацевтического средства или в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтическими средствами, где комбинация не вызывает неприемлемые побочные действия. Настоящее изобретение относится также к таким комбинациям.

Например, соединения настоящего изобретения можно комбинировать с известными гормональными терапевтическими средствами.

В частности, соединения настоящего изобретения могут вводиться в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с гормональными контрацептивами. Гормональные контрацептивы могут вводиться пероральным, подкожным, трансдермальным, внутриматочным или внутривагинальным путем, например, в виде комбинированных пероральных контрацептивов (КПК) или пилюль, содержащих только прогестин (ППП), или устройств, содержащих гормоны, таких как импланты, пластыри или внутривагинальные кольца.

КПК включают, но не ограничиваются перечисленными, противозачаточные пилюли или методы контрацепции, в которых используют комбинацию эстрогена (эстрадиол) и прогестогена (прогестин). Эстрогенная часть в большинстве КПК представляет собой этинилэстрадиол. Некоторые КПК содержат эстрадиол или эстрадиол валерат.

Указанные КПК содержат прогестины норэтинодрел, норэтиндрон, норэтиндрон ацетат, этинодиол ацетат, норгестрел, левоноргестрел, норгестимат, дезогестрел, гестоден, дроспиренон, диеногест или номегестрол ацетат.

Противозачаточные пилюли включают, например, но не ограничиваются перечисленными, препараты ямин, джес, оба содержащие этинилэстрадиол и дроспиренон; микрогинон или миранова, содер-

жащие левоноргестрел и этинилэстрадиол; препарат марвелон, содержащий этинилэстрадиол и дезогестрел; валетте, содержащий этинилэстрадиол и диеногест; белара и энрика, содержащие этинилэстрадиол и хлормадиноацетат; препарат клайра, содержащий эстрадиол валерат и диеногест в качестве активных компонентов; и зоэли, содержащий эстрадиол и номегестрол.

ПТП представляют собой противозачаточные пилюли, которые содержат только синтетические прогестогены (прогестины) и не содержат эстроген. Они в разговорной речи известны как "мини-пили".

ПТП включают, но не ограничиваются перечисленными, препарат чарозетта, содержащий дезогестрел; микролют, содержащий левоноргестрел и микронон, содержащий норэтиндрон.

Другие формы, содержащие только прогестины, представляют собой внутриматочные устройства (ВМУ), как, например, система мирена, содержащая левоноргестрел, или инъекционные формы, например, депо-провера, содержащая ацетат медроксипрогестерона, или импланты, например, Импланон, содержащий этоноргестрел.

Другие содержащие гормоны устройства с контрацептивным действием, которые являются подходящими для комбинирования с соединениями настоящего изобретения представляют собой вагинальные кольца, такие как нуваринг, содержащий этинилэстрадиол и этоноргестрел, или трансдермальные системы, такие как контрацептивный пластырь, например, орто-эвра или апплик (лисви), содержащий этинилэстрадиол и гестоден.

Предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является введение соединения общей формулы (I) в комбинации с КПК или ПТП или другими формами, содержащими только прогестины, а также применение в комбинации с вагинальными кольцами или контрацептивными пластырями, как указано выше.

Соединения настоящего изобретения можно комбинировать с терапевтическими средствами или активными компонентами, которые уже одобрены или которые все еще находятся на стадии разработки для лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с или опосредуются P2X₃ рецептором.

Для лечения и/или профилактики заболеваний мочевыводящих путей, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с любым веществом, которое может применяться в качестве терапевтического средства при следующих показаниях: болезненные состояния мочевыводящих путей, связанные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря; состояния недержания мочи, такие как сниженная емкость мочевого пузыря, повышенная частота мочеиспускания, императивное недержание, недержание мочи при напряжении, или гиперреактивность мочевого пузыря; доброкачественная гипертрофия предстательной железы; гиперплазия предстательной железы; простатит; детрузорная гиперрефлексия; гиперактивный мочевой пузырь и симптомы, связанные с гиперактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами являются, в частности, повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание; тазовая гиперчувствительность; уретрит; простатит; простатодиния; цистит, в частности, интерстициальный цистит; идиопатическая гиперчувствительность мочевого пузыря.

Для лечения и/или профилактики гиперактивного мочевого пузыря и симптомов, связанных с гиперактивным мочевым пузырем, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов, независимо или в дополнение к поведенческой терапии, такой как диета, образ жизни или тренировка мочевого пузыря, с антихолинергическими средствами, такими как оксибутинин, толтеродин, пропиверин, солифенацин, дарифенацин, тропий, фезотердин; агонистами B-3, такими как мирабегрон; нейротоксинами, такими как онаботулинумтоксин А; или антидепрессантами, такими как имипрамин, дулоксетин.

Для лечения и/или профилактики интерстициального цистита, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов, независимо или в дополнение к поведенческой терапии, такой как диета, образ жизни или тренировка мочевого пузыря, с пентозанами, такими как элмирон; НПВС (нестероидные противовоспалительные средства), как неселективными НПВС, такими как ибупрофен, диклофенак, аспирин, напроксен, кетопрофен, индометацин; так и Cox-2 селективными НПВС, такими как паракоксиб, эторикоксиб, целекоксиб; антидепрессантами, такими как амитриптилин, имипрамин; или антигистаминами, такими как лоратадин.

Для лечения и/или профилактики гинекологических заболеваний, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с любым веществом, которое может применяться в качестве терапевтического средства при следующих показаниях: дисменорея, включая первичную и вторичную дисменорею; диспареуния; эндометриоз; связанная с эндометриозом боль; связанные с эндометриозом симптомы, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия.

Для лечения и/или профилактики дисменореи, включая первичную и вторичную дисменорею; диспареунии; эндометриоза и связанной с эндометриозом боли, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с болеутоляющими средствами, в частности, НПВС, такими как ибупрофен, диклофенак, аспирин, напроксен, кетопрофен, индометацин; а также Cox-2 селективными НПВС, такими как паракоксиб, эторикоксиб, целекоксиб; или в комбинации с лечением, ингибирующим овуляцию, в частности, КПК, как указано выше, или контрацептивными пла-

стырями, такими как орто-эвра или апплик (лисви); или с прогестогенами, такими как диеногест (визан); или с GnRH, аналогичными, в частности, GnRH агонистам и антагонистам, как, например, лейпрорелин, нафарелин, гозерелин, цетрореликс, абареликс, ганиреликс, дегареликс; или с андрогенами: даназол.

Для лечения и/или профилактики заболеваний, которые связаны с болью, или болевых синдромов, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с любым веществом, которое может применяться в качестве терапевтического средства при следующих показаниях: связанные с болью заболевания или нарушения, как, например, гипералгезия, аллодиния, функциональные расстройства кишечника (такие как синдром раздраженного кишечника) и артрит (такой как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит), синдром жжения полости рта, ожоги, мигрень или кластерная головная боль, повреждение нерва, травматическое повреждение нерва, посттравматические повреждения (включая костные и спортивные травмы), неврит, невралгия, отравление, ишемическое поражение, интерстициальный цистит, невралгия тройничного нерва, невропатия малых волокон, диабетическая невропатия, хронический артрит и связанные с ним невралгии, индуцированные ВИЧ и лечением ВИЧ невропатии.

Соединения настоящего изобретения можно комбинировать с другими лекарственными средствами и соединениями, которые предназначены для лечения воспалительных заболеваний, воспалительной боли или общих болевых состояний.

В дополнении к хорошо известным лекарственным средствам, которые уже одобрены и имеются в продаже, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации с ингибиторами PTGES (простагландин Е-синтаза), с ингибиторами IRAK4 (киназа-4, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1) и с антагонистами простаноидного рецептора EP4 (рецептор 4 простагландина E2).

В частности, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации с лекарственными средствами для лечения эндометриоза, предназначенными для лечения воспалительных заболеваний, воспалительной боли или общих болевых состояний и/или влияющими на пролиферацию эндометрия и связанные с эндометриозом симптомы, а именно с ингибиторами альдо-кето-редуктазы 1C3 (AKR1C3) и с функциональными блокирующими антителами рецептора пролактина.

Для лечения и/или профилактики хронического кашля и симптомов, связанных с хроническим кашлем, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации или в качестве сопутствующих препаратов с противокашлевыми препаратами, такими как декстрометорфан, бензонатат, кодеин или гидрокодон; с ингаляционными средствами для лечения эозинофильного бронхита, ХОЗЛ или астмы, такими как будесонид, беклометазон, флутиказон, теofilлин, ипратропия бромид, монтелукаст или сальбутамол; с лекарственными средствами, такими как ингибиторы протонного насоса, которые применяются для лечения кислотного рефлюкса, например, омепразол, эзомепразол, лансопразол, ранитидин, фамотидин, циметидин; и средствами, стимулирующими моторику желудочно-кишечного тракта, такими как метоклопрамид; с назальными или местными глюкокортикоидами, такими как флутиказон или мометазон или триамцинолон; или с пероральными антигистаминами, такими как лоратадин, фексофенадин или цетиризин.

Соединения настоящего изобретения можно комбинировать с другими лекарственными средствами и соединениями, которые предназначены для лечения, предотвращения или ведения злокачественного новообразования.

В частности, соединения настоящего изобретения могут быть введены в комбинации со следующими компонентами: 131I-chTNT, абареликс, абиратерон, акларубицин, адо-трастузумаб эмтансин, афатиниб, афлиберцепт, алдеслейкин, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, алтретамин, амифостин, аминоксид, гексил аминолевулинат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитиолетион, гипертензин II, антитромбин III, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, акситиниб, азациитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, белинонат, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрон, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, босутиниб, брентуксимаб ведотин, бусульфид, кабазитаксел, кабозантиниб, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, капромаб, карбоплатин, карфилзомиб, кармофур, кармустилин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, цетитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цидофовир, цинакалцет, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, копанлисиб, крисантаспас, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дарбепозитин альфа, дабрафениб, дасатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депреотид, деслорелин, дексразоксан, диброспидий хлорид, диангидрогалактитол, диклофенак, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубицин, доксорубицин + эстрон, дронабинол, экулизумаб, эдрекломаб, элиптиний ацетат, элтромбопаг, эндостатин, эноцитабин, энзалутамид, эпирубицин, эпителиостанол, эпоетин альфа, эпоетин бета, эпоетин зета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эзомепразол, эстрадиол, эстрамустилин, этопосид, эверолимус, эксеместан, фазозол, фентанил, филграстин, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фолиновая кислота, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотероидная кислота, меглумин, гадоверсетамид, гадокететовая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, гифитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глутаридас, глутоксим, GM-CSF, гомерелин, гранисетрон, колониестимулирующий фактор гранулоцитов, дигидрохлорид гистамина, гистрелин, гидроксикарбамид, зерна I-125,

лансопрозол, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфат, индисетрон, инкадроновая кислота, ингенол мебулат, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, иобитридол, иобенгуан (123I), иомепрол, ипилимумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, ланреотид, лапатиниб, ласохоллин, леналидомид, ленограстим, лентинан, летрозол, леупрорелин, левамисол, левоноргрестел, натрия левотироксин, лисурид, лоблаплатин, ломустин, лонидамин, масопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксален, метиламинолевулинат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метирозин, мифамуртид, милтефозин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостил, мопидамол, гидрохлорид морфина, сульфат морфина, набилон, набиксимолз, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, недаплатин, неларабин, неридроновая кислота, ниволумабпентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нитракрин, ниволумаб, обинутузумаб, октреотид, офатумумаб, омацетаксин мепесуцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготейн, орилотимод, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогамин, р53 генная терапия, паклитаксел, палифермин, зерна палладия-103, палоносетрон, памидроновая кислота, панитумумаб, пантопрозол, пазопаниб, пегаспаргаза, ПЕ1'-эпоетин бета (метокси ПЕ1'-эпоетин бета), пембролизумаб, пегфилграстим, пегинтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфллубутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, фосфат полиэстерадиола, поливинилпирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-К, помалидомид, понатиниб, натрий порфирин, пралатрексат, преднимустин, преднизон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хинаголид, рабепразол, ракотумумаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин, расбурикас, разоксан, рефаметиниб, регорафениб, ризедроновая кислота, этидронат рения-186, ритуксимаб, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, ронициклиб, самарий (153Sm) лексидронам, сарграмостим, сатумумаб, секретин, сипулейцел-Т, сизофиран, собузоксан, натрия глицидидазол, сорафениб, станозолол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тасонермин, тецелейкин, технеций (99mTc) нофетумумаб-мерпентан, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролимулс, тенипозид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиротропин альфа, тиюгуанин, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тоситумумаб, трабектедин, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтансин, треоульфат, третиноин, трифлуридин + типирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид, тромбозетин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубицин, вандетиниб, вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлунин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы иттрия-90, зиностатин, зиностатин стимуламер, золедроновая кислота, зорубицин.

Кроме того, соединения настоящего изобретения можно комбинировать с активными компонентами, которые хорошо известны для лечения связанной со злокачественным новообразованием боли и хронической боли. Такие комбинации включают, но не ограничиваются перечисленными, НПВС (как неселективные НПВС, такие как ибупрофен, диклофенак, аспирин, напроксен, кетопрофен и индометацин; так и Cox-2 селективные НПВС, такие как парекоксиб, эторикоксиб и целекоксиб), опиоиды II ступени, такие как фосфат кодеина, декстропропиксифен, дигидрокодеин, трамадол), опиоиды III ступени, такие как морфин, фентанил, бупренорфин, оксиморфон, оксикодон и гидроморфон; и другие медицинские препараты, применяемые для лечения онкологической боли, как, например, стероиды, такие как дексаметазон и метилпреднизолон; бисфосфонаты, такие как этидронат, клодронат, алендронат, ризедронат и золедронат; трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин, кломипрамин, дезипрамин, имипрамин и доксепин; антиаритмические препараты I класса, такие как мексилетин и лидокаин; антиконвульсанты, такие как карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин, прегабалин, топирамат, алпрозолам, диазепам, флуразепам, пентобарбитал и фенобарбитал.

Способы лечения

Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций для ингибирования P2X3 рецептора.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ применения соединений настоящего изобретения и их композиций для селективного ингибирования P2X3 рецептора по сравнению с P2X2/3 рецептором, что означает по меньшей мере 3-х кратную селективность по сравнению с P2X2/3 рецептором.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ применения предпочтительных соединений настоящего изобретения и их композиций для селективного ингибирования P2X3 рецептора по сравнению с P2X2/3 рецептором, с по меньшей мере 10-кратной селективностью по сравнению с P2X2/3 рецептором. В дополнении к этому, настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения нарушений и заболеваний млекопитающих, включая человека, используя более предпочтительные соединения настоящего изобретения, которые демонстрируют дополнительные выгодные свойства, которые являются полезными для их применения в качестве лекарственных средств, такие, как желательные фармакокинетические профили, которые обеспечивают подходящую метаболическую стабильность и пероральную биодоступность. В дополнении к этому, способ лечения нарушений и заболеваний млекопитающих, включая человека, обеспечен с применением еще более предпочтительных соединений настоящего изобретения.

брения, которые демонстрируют дополнительные выгодные свойства, которые являются полезными для их применения в качестве лекарственных средств, такие, как желательные фармакокинетические профили, которые обеспечивают подходящую метаболическую стабильность и пероральную биодоступность, и по меньшей мере одно дополнительное выгодное свойство, выбранное из выгодного сердечно-сосудистого профиля и подходящего профиля ингибирования СУР.

Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций, для лечения расстройств и заболеваний млекопитающего, включая человека, которые включают, но не ограничиваются перечисленными:

урогенитальные, желудочно-кишечные, респираторные, и связанные с болью заболевания, состояния и нарушения;

гинекологические заболевания, включая дисменорею (первичную и вторичную дисменорею), диспареунию, эндометриоз и аденомиоз; связанную с эндометриозом боль; связанные с эндометриозом симптомы, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия; связанную с эндометриозом пролиферацию; тазовую гиперчувствительность;

болезненные состояния мочевыводящих путей, связанные с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря; состояния недержания мочи, такие как сниженная емкость мочевого пузыря, повышенная частота мочеиспускания, императивное недержание, недержание мочи при напряжении, или гиперреактивность мочевого пузыря; доброкачественную гипертрофию предстательной железы; гиперплазию предстательной железы; простатит; детрузорную гиперрефлексию; гиперактивный мочевой пузырь и симптомы, связанные с гиперактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами являются, в частности, повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание; тазовую гиперчувствительность; уретрит; простатит; простатодинию; цистит, в частности, интерстициальный цистит; идиопатическую гиперчувствительность мочевого пузыря;

связанную со злокачественным новообразованием боль;

эпилепсию, парциальные и генерализованные припадки;

респираторные нарушения, включая астму, хроническое обструктивное заболевание легких, фиброз легких, острый кашель, хронический кашель, включая хронический идиопатический и хронический рефрактерный кашель, бронхоспазм;

желудочно-кишечные нарушения, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), желчную колику и другие расстройства билиарного тракта, почечную колику, СРК с преобладанием диареи; гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное вздутие, болезнь Крона и т.п.;

нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, ишемия головного мозга и травматическое повреждение мозга;

зуд.

Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций, для лечения связанных с болью нарушений и заболеваний млекопитающих, включая человека, которые включают, но не ограничиваются перечисленными, связанные с болью заболевания или нарушения, выбранные из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных расстройств кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника), подагры, артрита (такого как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит), синдрома жжения полости рта, ожогов, мигрени или кластерной головной боли, повреждения нерва, травматического повреждения нерва, посттравматических повреждений (включая костные и спортивные травмы), неврита, невралгии, отравления, ишемического поражения, интерстициального цистита, злокачественного новообразования, невралгии тройничного нерва, невропатии малых волокон, диабетической невропатии, хронического артрита и связанных с ним невралгий, индуцированных ВИЧ и лечением ВИЧ невропатий, зуда; нарушение заживления ран и заболевания скелета, как, например, дегенерация суставов.

Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций, для лечения расстройств и заболеваний млекопитающего, включая человека, которые связаны с болью, или болевых синдромов, которые, в частности, представляют собой болевые синдромы (включая острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль), предпочтительно воспалительную боль, боль в нижней части спины, хирургическую боль, висцеральную боль, зубную боль, периодонтит, предменструальную боль, связанную с эндометриозом боль, боль, связанную с фиброзными заболеваниями, центральную боль, боль, вызванную синдромом жжения полости рта, боль, вызванную ожогами, боль, вызванную мигренью, кластерную головную боль, боль, вызванную повреждением нерва, боль, вызванную невритом, невралгией, боль, вызванную отравлением, боль, вызванную ишемическим поражением, боль, вызванную интерстициальным циститом, онкологическую боль, боль, вызванную вирусными, паразитарными или бактериальными инфекциями, боль, вызванную травматическим повреждением нерва, боль, вызванную посттравматическими повреждениями (включая костные и спортивные травмы), боль, вызванную невралгией тройничного нерва, связанную с невропатией малых волокон боль, связанную с диабетической невропатией боль, постгерпетическую невралгию, хроническую боль в нижней части спины, боль в шее, фантомную боль в ампутированных конечностях, синдромом тазовой бо-

ли, хроническую тазовую боль, невромную боль, комплексный региональный болевой синдром, связанную с желудочно-кишечным вздутием боль, боль при хроническом артрите и связанные с ним невралгии, и связанную со злокачественным новообразованием боль, морфинорезистентную боль, связанную с химиотерапией боль, индуцированные ВИЧ и лечением ВИЧ невропатии; и боль, связанную с заболеваниями или нарушениями, выбранными из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных расстройств кишечника (таких как синдром раздраженного кишечника) и артрита (такого как остеоартрит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит).

Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций для лечения воспаления, в частности, нейрогенного воспаления. Термин "воспаление" также следует понимать как включающий любое воспалительное заболевание, нарушение или состояние как таковое, любое состояние, которое имеет воспалительный компонент, связанный с ним, и/или любое состояние, которое характеризуется воспалением в качестве симптома, включая, среди прочего, острое, хроническое, язвенное, специфическое, аллергическое, вызванное инфекциями патогенов, иммунными реакциями вследствие гиперчувствительности, попаданием инородных тел, механическим травмированием и некротическое воспаление, и другие формы воспаления, известные специалистам в данной области техники. Таким образом, для целей настоящего изобретения термин также включает воспалительную боль, боль в общем смысле и/или лихорадку. Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций для лечения фибромиалгии, миофасциальных нарушений, вирусных инфекций (например, гриппа, простуды, опоясывающего герпеса, гепатита С и СПИДа), бактериальных инфекций, грибковых инфекций, для хирургических или стоматологических процедур, для лечения артрита, остеоартрита, ювенильного артрита, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, ревматической лихорадки, анкилозирующего спондилита, болезни Ходжкина, системной красной волчанки, васкулита, панкреатита, нефрита, бурсита, конъюнктивита, ирита, склерита, увеита, для заживления ран, для лечения дерматита, экземы, удара, аутоиммунных заболеваний, аллергических нарушений, ринита, язв, слабо - умеренно выраженного язвенного колита, семейного аденоматозного полипоза, коронарной болезни сердца, саркоидоза и любого другого заболевания с воспалительным компонентом. Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций для лечения расстройств и заболеваний млекопитающего, включая человека, которые не связаны с воспалительными механизмами, например, для уменьшения потери костной ткани у субъекта. Заболевания, которые можно упомянуть в связи с этим, включают остеопороз, остеоартрит, болезнь Педжета и/или заболевания пародонта.

По причине ингибирующей активности соединений настоящего изобретения в отношении P2X3 рецептора, настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций для лечения боли, лихорадки и воспаления при ряде состояний, включая ревматическую лихорадку, симптомы, связанные с гриппом или другими вирусными инфекциями, простуду, боль в нижней части спины и боль в шее, дисменорею, головную боль, мигрень (острую и для профилактического лечения), зубную боль, растяжения и перегрузки, миозит, невралгию, синовит, артрит, включая ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, дегенеративные заболевания суставов (остеоартрит), острую подагру и анкилозирующий спондилит, острые, подострые и хронические скелетно-мышечные болевые синдромы, такие как бурсит, ожоги, травмы, и боль после хирургических (послеоперационная боль) и стоматологических процедур, а также упреждающее лечение хирургической боли. Боль может быть слабой болью, умеренной болью, сильной болью, скелетно-мышечной болью, комплексным региональным болевым синдромом, невропатической болью, болью в спине, такой как висцеральная боль, включая острую висцеральную боль, невропатии, острая травма, вызванные химиотерапией состояния мооневропатической боли, состояния полиневропатической боли (такие как диабетическая периферическая невропатия и/или вызванная химиотерапией невропатия), состояния автономной невропатической боли, связанные с поражением или заболеванием периферической нервной системы (PNS) или поражением или заболеванием центральной нервной системы (CNS) болевые состояния, полирадикулопатия шейного, поясничного или пояснично-крестцового типа, синдром конского хвоста, синдром грушевидной мышцы, параплегия, квадриплегия, болевые состояния, связанные с различными состояниями полиневрита, лежащими в основе различных инфекций, химические повреждения, лучевая экспозиция, первопричинные заболевания или состояния дефицита, такие как авитаминоз, витаминная недостаточность, гипотиреозидизм, порфирия, злокачественное новообразование, ВИЧ, аутоиммунное заболевание, такое как рассеянный склероз и повреждение спинного мозга, фибромиалгия, повреждение нерва, ишемия, нейродегенерация, удар, постинсультная боль, воспалительные нарушения, эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (GERD), синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, гиперактивный мочевого пузырь, тазовая гиперчувствительность, недержание мочи, цистит, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, мышечная боль, боль, вызванная коликой и реперкуссиянная боль. Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций для лечения гемофильной артропатии и болезни Паркинсона.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций, для лечения гинекологического заболевания,

предпочтительно дисменореи, диспареунии или эндометриоза, связанной с эндометриозом боли, или других связанных с эндометриозом симптомов, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисchezия.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций, для лечения заболевания мочевыводящих путей, в частности, гиперактивного мочевого пузыря или цистита, предпочтительно интерстициального цистита.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций, для лечения респираторного нарушения, предпочтительно кашля, в частности, хронического кашля.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций, для лечения артрита, в частности, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита.

Эти нарушения были хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют с подобной этиологией у других млекопитающих, и могут лечиться путем введения фармацевтических композиций настоящего изобретения.

Термин "лечение" или "лечить", как он указан по всему данному документу, использован традиционно, например, подразумевает ведение пациента или уход за ним с целью борьбы с, облегчения, уменьшения, освобождения, улучшения состояния, заболевания или нарушения, такого как гинекологическое заболевание, заболевание мочевыводящих путей, респираторное нарушение или артрит.

Доза и введение

На основании стандартных лабораторных методов, известных для оценки соединений, пригодных для лечения нарушений и/или заболеваний, которые опосредуются P2X3 рецептором, с помощью стандартных тестов на токсичность и стандартных фармакологических исследований для определения параметров лечения состояний, идентифицированных выше у млекопитающих, и путем сравнения этих результатов с результатами известных лекарственных средств, которые применяются для лечения этих состояний, может быть легко определена эффективная дозировка соединений настоящего изобретения для лечения каждого желательного показания. Количество активного компонента, подлежащее введению для лечения одного из этих состояний, может широко варьироваться согласно таким факторам, как используемое(ая) конкретное соединение и единица дозировки, способ введения, период лечения, возраст и пол пациента, подвергающегося лечению, и природа и степень состояния, подвергающегося лечению.

Общее количество активного компонента, подлежащее введению, обычно будет варьироваться от приблизительно 0.001 до приблизительно 200 мг/кг массы тела в сутки, предпочтительно от приблизительно 0.01 до приблизительно 20 мг/кг массы тела в сутки. Предпочтительно вводимое количество соединения настоящего изобретения составляет, но не ограничивается указанным диапазоном, от 0.1 до приблизительно 10 мг/кг массы тела в сутки. Клинически пригодные схемы дозирования будут варьироваться от дозирования один - три раза в сутки до дозирования один раз каждые четыре недели. Кроме того, "лекарственные каникулы", в течение которых пациент не принимает лекарственное средство на протяжении определенного промежутка времени, могут быть выгодными для общего равновесия между фармакологическим эффектом и переносимостью. Единица дозировки может содержать приблизительно от 0.5 мг до приблизительно 1500 мг активного компонента, и может вводиться один или несколько раз в сутки или реже одного раза в сутки. Предпочтительная пероральная единица дозировки для введения соединений настоящего изобретения включает активный компонент в количестве, но не ограничивается указанным, от 0.1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг массы тела, которое водят от одного - трех раз в сутки до одного раза в неделю. Средняя суточная дозировка для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, и использование методик инфузии, предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного ректального дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного вагинального дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного местного дозирования предпочтительно будет составлять от 0.1 до 200 мг, которые применяют один-четыре раза в сутки. Трансдермальная концентрация будет предпочтительно такой, которая необходима для поддержания суточной дозы от 0.01 до 200 мг/кг. Режим среднего суточного дозирования ингаляцией предпочтительно будет составлять от 0.01 до 100 мг/кг общей массы тела.

Несомненно, определенный начальный и продолжающийся режим дозирования для каждого пациента будет варьироваться в зависимости от природы и тяжести состояния, определенного лечащим диагнозом, активности конкретного используемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, пути введения, скорости выведения лекарственного средства из организма, комбинаций лекарственных средств, и т.п. Желательный способ лечения и количество доз соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции могут быть установлены квалифицированными специалистами в данной области с использованием обычных методов экспериментального лечения.

Предпочтительно заболевания, подвергаемые лечению указанным способом, представляют собой гинекологические нарушения, более предпочтительно дисменорею, диспареунию или эндометриоз, связанную с эндометриозом боль, или другие связанные с эндометриозом симптомы, где указанными симптомами являются, в частности, дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия. Другие заболевания, которые можно лечить указанным способом, представляют собой остеоартрит, диабетическую невропатию, синдром жжения полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, мигреневые расстройства, хронический кашель, астму, зуд, синдром раздраженного кишечника, гиперактивный мочевого пузырь, гиперплазию предстательной железы, интерстициальный цистит.

Предпочтительно способ лечения заболеваний, упомянутых выше, не ограничивается лечением указанных заболеваний, а также включает лечение боли, относящейся к указанным заболеваниям или связанной с ними.

Соединения настоящего изобретения можно применять, в частности, для терапии и предотвращения, т.е. профилактики, урогенитального, желудочно-кишечного, респираторного или связанного с болью заболевания, состояния или нарушения.

Методы тестирования конкретного фармакологического или фармацевтического свойства являются хорошо известными специалистам в данной области техники.

Иллюстративные тестовые эксперименты, описанные в данном документе, служат для иллюстрации настоящего изобретения, и изобретение не ограничено приведенными примерами.

Биологические исследования

Примеры тестировали в выбранных биологических исследованиях один или несколько раз. Если не указано иначе, когда тестирование осуществляли более одного раза, данные сообщаются или в виде средних значений, или в виде медианных значений, где

среднее значение, также называемое средним арифметическим значением, означает сумму полученных значений, деленную на число проведенных тестов, и

медианное значение означает срединное число группы значений при ранжировке в порядке возрастания или убывания. Если число значений в массиве данных нечетное, медиана является срединным значением. Если число значений в массиве данных четное, медиана является средним арифметическим двух срединных значений.

Примеры синтезировали один или несколько раз. Когда синтез проводили более чем один раз, данные из биологических исследований представляют собой средние значения или медианные значения, рассчитанные с использованием массивов данных, полученных при тестированиях одной или нескольких партий синтеза.

Изменения внутриклеточного кальция для оценки антагонистической активности на рецепторы P2X3 человека и рецепторы P2X2/3 человека

Флуоресцентный визуализирующий планшет-ридер (FLEX/FLIPR станция; Molecular Devices) использовали для мониторинга внутриклеточных уровней кальция, используя хелатирующий кальций краситель Fluo-4 (Molecular Probes). Длины волн возбуждения и эмиссии, используемые для мониторинга флуоресценции, составляли 470-495 нм и 515-575 нм соответственно. Клетки, экспрессирующие пуриnergические рецепторы P2X3 (человека) или P2X2/3 (человека) высевали при плотности 15 тыс. клеток/лунку в покрытые коллагеном планшеты на 384 лунок приблизительно за 20 ч до начала исследования. В день исследования добавляли 20 мкл загрузочного буфера (сбалансированный солевой раствор Хенкса, 20 mM HEPES, 0.5 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, 0.1% BSA, 5 mM пробенецид, 10 mM моногидрат D-глюкозы, 2 мкМ Fluo-4, и 5 ед./мл гексокиназы, pH 7.4) и клетки загружали красителем в течение 90 мин при 37°C. Супернатант с красителем удаляли и заменяли на 45 мкл буфера с пробенецидом (сбалансированный солевой раствор Хенкса, 20 mM HEPES, 0.5 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, 0.1% BSA, 5 mM пробенецид, 10 mM моногидрат D-глюкозы, pH 7.4). Тестируемое соединение добавляли в объеме 5 мкл и давали инкубироваться в течение 30 мин при 37°C. Конечная концентрация ДМСО в исследовании составила 1%. Агонист, α,β -Me-АТР, добавляли в объеме 20 мкл в концентрации, представляющей EC₈₀ значение. Флуоресценцию измеряли для интервала 90 секунд через 2-секундные интервалы и анализировали на основании повышения относительных единиц пика флуоресценции (RFU) по сравнению с исходной флуоресценцией. Пик флуоресценции использовали для определения ответной реакции на агонист, полученной при каждой концентрации тестируемого соединения с помощью следующего уравнения:

$$\% \text{ Ответа} = 100 * (\text{RFU}_{\text{тестируемое соединение}} - \text{RFU}_{\text{(контроль)}}) / (\text{RFU}_{\text{(ДМСО)}} - \text{RFU}_{\text{(контроль)}})$$

Примеры тестировали в трех повторах на планшет и средние значения представляли графически в Excel XLFit для определения значений IC₅₀ для рецепторов P2X3 человека и рецепторов P2X2/3 человека, процента максимального ингибирования и коэффициентов Хилла.

Патентный пример	hP2X3 IC ₅₀ (нМ)	hP2X2/3 IC ₅₀ (нМ)
1	4	76
2	19	251
3	26	1106
4	9	98
5	16	346
6	4	38
7	8	106
8	3	90
9	7	145
10	7	185
11	8	163
12	283	10000
13	21	1102
14	8	88
15	6	147
16	38	1707
17	35	1005
18	34	427

19	19	749
20	35	486
21	71	445
22	132	987
23	30	1106
24	36	332
25	39	975
26	8	297
27	25	280
28	48	121
29	79	580
30	38	485
31	173	10000
32	24	1781
33	29	912
34	111	2124
35	460	10000
36	14	306
37	55	1176
38	55	1145
39	81	1646
40	16	383
41	130	1592
42	129	1565
43	50	2688
44	11	370
45	212	1510
46	10	389
47	82	621
48	14	451
49	132	1525
50	77	982
51	74	1389
52	194	564
53	318	2740
54	66	10000
55	8	325
56	148	10000
57	25	2840
58	4	461
59	13	507
60	11	578
61	14	428
62	85	1436
63	4	118
64	53	984
65	3	54
66	35	6295
67	186	10000
68	44	1617
69	15	937
70	3	78
71	15	315
72	11	330
73	4	101
74	14	1107

75	38	6638
76	201	5789
77	10	183
78	6	83
79	9	413
80	12	339
81	3	34
82	28	380
83	125	1164
84	26	527
85	10	36
86	12	144
87	15	119
88	30	217
89	11	199
90	111	710
91	19	133
92	24	317
93	8	385
94	7	132
95	2	129
96	18	1077
97	15	1687
98	1	19
99	2	27
100	6	16
101	15	60
102	10	57
103	2	14
104	51	377
105	6	39
106	16	41
107	9	17
108	11	83
109	235	2412
110	114	1451
111	16	380
112	61	772
113	43	387
114	38	414
115	15	187
116	210	6430
117	36	883
118	198	1134
119	24	190
120	14	104
121	79	279
122	106	1167
123	46	164
124	27	165
125	3	27
126	34	532
127	111	536
128	10	91
129	3	33
130	74	1349

131	134	730
132	75	2051
133	177	10000
134	15	210
135	35	209
136	196	2780
137	26	328
138	11	559
139	8	962
140	33	1295
141	43	2201
142	6	222
143	84	3047
144	825	10000
145	271	4461
146	45	159
147	6	132
148	33	794
149	21	936
150	12	83
151	31	333
152	45	523
153	27	304
154	18	130
155	40	2267
156	5	163
157	17	534
158	21	1939
159	28	1233
160	28	1007
161	32	632
162	5	74
163	5	83
164	60	1107
165	81	1923
166	40	461
167	72	893
168	19	1600
169	9	70
170	165	2020
171	26	573
172	31	2107
173	5	311
174	11	790
175	23	1274
176	29	607
177	14	887
178	39	1880
179	13	703
180	31	1399
181	19	1181
182	63	1943
183	7	398
184	6	128
185	4	123
186	10	247

187	7	218
188	5	164
189	8	258
190	7	207
191	61	364
192	12	910
193	2705	10000
194	46	579
195	380	10000
196	19	293
197	1152	10000
198	30	245
199	1544	10000
200	30	546
201	16	1854
202	42	1710
203	36	1561
204	7	82
205	4	272
206	31	1676
207	5	87
208	2	89
209	30	1470
210	12	1012
211	395	10000
212	4	46
213	5	81
214	47	3392
215	16	992
216	14	928
217	25	1750
218	7	281
219	2	199
220	62	2502
221	26	1358
222	4	108
223	3	109
224	9	569
225	16	1145
226	6	59
227	13	161
228	5	54
229	44	2276
230	2	209
231	6	706
232	13	759
233	16	753
234	7	152
235	18	70
236	76	1012
237	177	537
238	38	397
239	1420	2171
240	12	35
241	12	533
242	2	22

243	117	259
244	75	555
245	34	142
246	266	982
247	205	963
248	44	273
249	11	57
250	15	299
251	5	38
252	75	275
253	99	598
254	28	116
255	254	449
256	136	1494
257	47	324
258	4	38
259	10	102
260	2	14
261	45	317
262	85	383
263	33	170
264	81	530
265	104	696
266	41	367
267	14	173
268	14	392
269	2	35
270	25	100
271	45	230
272	19	128
273	28	254
274	75	873
275	21	191
276	10	76
277	6	96
278	2	23
279	115	956
280	51	682
281	26	198
282	8	209
283	10	379
284	4	57
285	113	760
286	87	1234
287	35	275
288	150	1314
289	192	1768
290	31	368
291	1320	10000
292	6	52
293	63	1155
294	101	1060
295	55	557
296	6	133
297	56	933
298	62	781

299	37	575
300	78	820
301	91	1714
302	6	145
303	5	38
304	7	27
305	9	44
306	42	464
307	16	103
308	153	2586
309	8	70
310	116	1678
311	8	35
312	9	83
313	11	200
314	8	192
315	8	160
316	21	250
317	45	952
318	32	476
319	76	1324
320	33	627
321	120	1447
322	49	498
323	25	411
324	46	552
325	26	235
326	21	378
327	10	239
328	12	274
329	5	120
330	5	170
331	7	191
332	4	174
333	4	122
334	4	132
335	13	541
336	14	443
337	13	257
338	4	72
339	5	251
340	3	103
341	41	1242
342	40	1892
343	135	10000
344	34	987
345	7	99
346	13	334
347	9	1521
348	7	760
349	23	545
350	14	1162
351	16	690
352	18	1139
353	7	427
354	25	1034

355	9	956
356	29	643
357	5	310
358	57	1441
359	6	200
360	10	455
361	14	1254
362	8	1014
363	12	717
364	16	943
365	21	1049
366	18	977
367	13	506
368	84	1094
369	11	328
370	41	1007
371	24	1173
372	19	1211
373	21	2827
374	55	2557
375	11	185
376	32	898
377	5	273
378	60	3752
379	42	2755
380	32	2880
381	16	954
382	13	432
383	2	35
384	3	75
385	3	28
386	24	811
387	19	461
388	18	1353
389	18	1614
390	17	804
391	19	840
392	11	411
393	24	1033
394	82	3983
395	30	1312
396	22	1803
397	15	1362
398	17	1795
399	69	1722
400	59	1477
401	30	1466
402	21	1251
403	56	2108
404	44	533
405	17	1558
406	26	2026
407	15	1681
408	32	1710
409	22	976
410	22	906
411	20	697
412	687	10000
413	597	10000
414	29	2272
415	10	2177
416	227	10000
417	434	10000
418	23	1556
419	9	1136

Исследования растворимости

Водная растворимость лекарственного вещества является важным физико-химическим параметром, который имеет существенное влияние в различных физических и биологических процессах. In vivo, неадекватная растворимость желательной дозы приводит к неполной абсорбции перорально вводимых ле-

карственных средств и вызывает низкую пероральную биодоступность. Данные растворимости использовали для оценки параметров абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации и разработки препаратов для безопасных скринингов, доклинического и раннего клинического использования.

Высокоскоростное определение водной растворимости тестируемого соединения (100 ммольного в ДМСО)

Исследование осуществляли в формате на 96 лунок. Каждую лунку заполняли индивидуальным соединением.

Все стадии пипетирования осуществляли с использованием автоматизированной платформы.

100 мкл 10 ммольного раствора тестируемого соединения в ДМСО концентрировали путем упаривания в вакууме и разводили в 10 мкл ДМСО для получения 100 ммольного ДМСО раствора. Добавляли 990 мкл 0.1 М фосфатного буфера pH 6.5. Содержание ДМСО составляло до 1%. Мультититровальный планшет помещали на шейкер и смешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. 150 мкл суспензии переносили в фильтровальный планшет. После фильтрования с использованием вакуумного коллектора, фильтрат разводили 1:400 и 1:8000. Второй микротитровальный планшет с 20 мкл 10 мМ раствора тестируемого соединения в ДМСО служил для калибровки. Две концентрации (0.005 мкМ и 0.0025 мкМ) приготавливали путем разведения в смеси ДМСО/вода 1:1 и использовали для калибровки.

Фильтровальный и калибровочный планшеты количественно анализировали с помощью ВЭЖХ-МС/МС.

Химические реагенты:

Приготовление 0.1 М фосфатного буфера pH 6.5:

61.86 г NaCl и 39.54 мг KH_2PO_4 растворяли в воде и наполняли до 1 л. Смесь разводили 1:10 водой и значение pH доводили до 6.5 с помощью NaOH.

Материалы: Millipore MultiScreen_{HTS}-HV планшет 0.45 мкм.

Хроматографические условия были следующими:

ВЭЖХ колонка: Ascentis Express C18 2.7 мкм 4.6 x 30 мм

Вводимый объем: 1 мкл

Поток: 1.5 мл/мин

Подвижная фаза: кислотный градиент

A: Вода / 0.05% HCOOH

B: Ацетонитрил / 0.05% HCOOH

0 мин → 95%A 5%B

0.75 мин → 5%A 95%B

2.75 мин → 5%A 95%B

2.76 мин → 95%A 5%B

3 мин → 95%A 5%B

Площади введений образца и калибровочных введений определяли с помощью масс-спектрометрического (AB Sciex Triple Quad 6500) программного обеспечения (AB SCIEX: Discovery Quant 2.1.3. и Analyst 1.,6.1). Значение растворимости (в мг/л) рассчитывали из кривой образца и калибровочной кривой.

Исследование уравновешенной растворимости во встряхиваемой колбе

Термодинамическую растворимость определяли с помощью уравновешенного метода встряхиваемой колбы [Литература: Edward H. Kerns and Li Di (2008) Solubility Methods in: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, с. 276-286. Burlington, MA: Academic Press].

Приготавливали насыщенный раствор тестируемого соединения в 0.1 М фосфатном буфере (pH 6.5) и раствор смешивали в течение 24 ч для гарантии того, что достигнуто равновесие. Раствор центрифугировали для удаления нерастворимой фракции и концентрацию соединения в растворе определяли с помощью ВЭЖХ-УФ, используя стандартную калибровочную кривую.

Для приготовления образца, 1.5 мг твердого соединения взвешивали в 4 мл стеклянном флаконе. Добавляли 1 мл 0.1 М фосфатного буфера (pH 6.5). Суспензию помещали в мешалку и смешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. После этого раствор центрифугировали. Для приготовления образца для стандартной калибровки, 0.6 мг твердого образца растворяли в 19 мл смеси ацетонитрил/вода 1:1. После обработки ультразвуком, раствор доливали ацетонитрилом/водой 1:1 до 20 мл.

Образец и стандарты количественно анализировали с помощью ВЭЖХ с УФ-обнаружением. Для каждого образца, осуществляли два вводимых объема (5 и 50 мкл) в трех повторах. Для стандарта осуществляли три вводимых объема (5 мкл, 10 мкл и 20 мкл).

Химические реагенты.

Приготовление 0.1 М фосфатного буфера pH 6.5:

61.86 г NaCl и 39.54 мг KH_2PO_4 растворяли в воде и доливали до 1 л. Смесь разводили 1:10 водой и

значение pH доводили до 6.5 с помощью NaOH.

Хроматографические условия были следующими:

ВЭЖХ колонка:	Xterra MS C18 2.5 мкм 4.6 x 30 мм
Вводимый объем:	Образец: 3x5 мкл и 3x50 мкл Стандарт: 5 мкл, 10 мкл, 20 мкл
Поток:	1.5 мл/мин
Подвижная фаза:	кислотный градиент А: Вода / 0.01% ТФУ В: Ацетонитрил 0 мин → 95%А 5%B 0-3 мин → 35%А 65%B, линейный градиент 3-5 мин → 35%А 65%B, изократический 5-6 мин → 95%А 5%B, изократический
УФ детектор:	длина волны возле максимума абсорбции (между 200 и 400 нм)

Площади введений образца и стандартных введений, а также расчет значения растворимости (в мг/л) определяли с помощью ВЭЖХ программного обеспечения (Waters Empower 2 FR).

Исследование двунаправленной проницаемости Сасо-2 клеток

Сасо-2 клетки (полученные от DSMZ Braunschweig, Germany) высевали при плотности 4.5×10^4 клеток на лунку во вставные планшеты на 24 лунки, размер пор 0.4 мкм, и выращивали в течение 15 дней в среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко, дополненной 10% фетальной телячьей сывороткой, 1% GlutaMAX (100×, полученным от GIBCO), 100 ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина (полученным от GIBCO) и 1% заменимыми аминокислотами (100×). Клетки выдерживали при 37°C в увлажненной 5% CO₂ атмосфере. Среду заменяли каждые 2-3 дня. Перед осуществлением исследования проницаемости, культуральную среду заменяли на бессывороточный hepes-карбонатный транспортный буфер (pH 7.2). Тестируемые соединения растворяли в ДМСО и добавляли в донорную камеру, представляющую либо апикальный или базолатеральный компартмент в конечной концентрации 2 мкМ. Перед инкубированием и через 2 ч после инкубирования при 37°C образцы отбирали из обеих камер (донорная и принимающая камера). Анализ концентрации соединения осуществляли после осаждения с метанолом. Анализ осуществляли с помощью жидкостной хроматографии высокого давления и tandemного масс-спектрометрического детектора, используя Agilent 1200 систему жидкостной хроматографии и AB Sciex API4000 тройной квадрупольный масс-спектрометр, применяя параметры, которые были оптимизированы для достижения максимальной интенсивности сигнала соответствующего тестируемого соединения. Проницаемость (P_{app}) рассчитывали с апикального в базолатеральное (А → В) и с базолатерального в апикальное (В → А) направлениях. Кажущуюся проницаемость рассчитывали, используя следующее уравнение: $P_{app} = (V_t/P_0) \cdot (1/S) \cdot (P_2/t)$, где V_t представляет собой объем среды в принимающей камере; P₀ представляет собой измеренную площадь пика тестируемого соединения в донорной камере во время t=0 ч; S площадь поверхности монослоя; P₂ представляет собой измеренную площадь пика тестируемого соединения в принимающей камере через 2 ч инкубирования; и t представляет собой время инкубирования. Соотношение эффлюкса базолатерального (В) к апикальному (А) рассчитывали путем деления P_{app} В-А на P_{app} А-В.

Исследование двунаправленной проницаемости Сасо-2 клеток представляет собой хорошо разработанный метод для предсказания абсорбции лекарственных средств in vivo через стенку кишечника путем измерения скорости транспорта соединения через монослой Сасо-2. Поскольку дифференцированные Сасо-2 клетки экспрессируют функциональные эффлюксные белки, такие как P-gp, их также используют для идентификации соединений с недостаточными эффлюксами. Кишечный эффлюкс может снижать системные концентрации в плазме перорально дозируемого соединения путем влияния на кишечную абсорбцию соединения. Предпочтительные примеры согласно настоящему изобретению проявляют проницаемость P_{app} А-В >50 нм/с и соотношение эффлюкса <5. Более предпочтительные примеры согласно настоящему изобретению проявляют проницаемость P_{app} А-В >80 нм/с и соотношение эффлюкса <2.

Таблица 1

Исследование двунаправленной проницаемости тестируемых соединений на клетках Сасо-2

Пример	P _{app} A-B (нм/с)	P _{app} B-A (нм/с)	Соотношение эффлюкса
11	155	216	1.4
19	249	163	0.65
48	180	212	1.2
185	102	181	1.8
339	153	214	1.4
348	135	190	1.4
347	5.8	209	36
419	104	175	1.7

Исследования метаболической стабильности в условиях in vitro

Определение метаболической стабильности in vitro в микросомах (включая расчет печеночного клиренса в крови in vivo (CL) и максимальной пероральной биодоступности (F_{max})).

Метаболическую стабильность тестируемых соединений in vitro определяли путем их инкубирования при концентрации 1 мкМ в суспензии микросом печени в 100 мМ фосфатном буфере, pH 7.4 (NaH₂PO₄·H₂O + Na₂HPO₄·2H₂O) и при концентрации белка 0.5 мг/мл при 37°C. Микросомы активировали путем добавления смеси кофакторов, содержащей 8 мМ глюкозо-6-фосфат, 4 мМ MgCl₂, 0.5 мМ NADP и 1 межд. ед./мл G-6-P-дегидрогеназы в фосфатном буфере, pH 7.4. Метаболическое исследование начинали вскоре после этого путем добавления тестируемого соединения к инкубации в конечном объеме 1 мл. Органический растворитель в инкубациях ограничивали до ≤0.01% диметилсульфоксида (ДМСО) и ≤1% ацетонитрила. Во время инкубации, микросомальные суспензии непрерывно встряхивали при 580 об/мин. и аликвоты отбирали через 2, 8, 16, 30, 45 и 60 мин, к которым сразу добавляли равные объемы холодного метанола. Образцы замораживали при -20°C в течение ночи, после этого центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин и супернатант анализировали с помощью ВЭЖХ-системы Agilent 1200 с ЖХМС/МС обнаружением.

Время полужизни тестируемых соединений определяли на основании графика зависимости концентрации от времени. На основании времени полужизни (kel: наклон графика зависимости концентрации от времени; время полужизни=ln2 / kel) рассчитывали собственные клиренсы. Совместно с дополнительными параметрами, такими как печеночный кровоток, удельный вес печени и содержание микросомального белка, печеночный клиренс в крови in vivo (CL) и максимальную пероральную биодоступность (F_{max}) рассчитывали для различных видов. Печеночный клиренс в крови in vivo (CL крови) и максимальную пероральную биодоступность (F_{max}) рассчитывали с помощью следующих формул: Собственный CL [мл/(мин*кг)]=kel [1/мин] / ((мг белка / объем инкубирования [мл]) * fu,собств) * (мг белка / вес печени [г]) * (удельный вес печени [г печени / кг веса тела]); CL тщательно перемешанной крови [л/(ч*кг)]=(QH [л/(ч*кг)] * fu,кровь * Собственный CL [л/(ч*кг)]) / (QH [л/(ч*кг)] + fu,Кровь * Собственный CL [л/(ч*кг)]); F_{max}=1-CL крови / QH и используя следующие значения параметров: Печеночный кровоток (QH) - 1.32 л/ч/кг (человека), 2.1 л/ч/кг (собака), 4.2 л/ч/кг (крыса); удельный вес печени -21 г/кг (человека), 39 г/кг (собака), 32 г/кг (крыса); содержание микросомального белка - 40 мг/г.; fu,собств и FU,кровь принимали за 1.

Определение метаболической стабильности in vitro в гепатоцитах крыс (включая расчет печеночного клиренса в крови in vivo (CL))

Гепатоциты из крыс Han Wistar выделяли с помощью метода 2-стадийной перфузии. После перфузии, печень осторожно удаляли у крыс: печеночную капсулу открывали и гепатоциты осторожно стряхивали на чашку Петри с ледяной средой Williams E (WME). Полученную клеточную суспензию фильтровали через стерильную ткань в пробирки фирмы Falcon объемом 50 мл и центрифугировали при 50×g в течение 3 мин при комнатной температуре. Клеточный осадок после центрифугирования ресуспендировали в 30 мл WME и центрифугировали через градиент Percoll™ два раза при 100×g. Гепатоциты снова промывали с помощью WME и ресуспендировали в среде, содержащей 5% FCS. Жизнеспособность клеток определяли путем вытеснения трипанового синего.

Для исследования метаболической стабильности, клетки печени распределяли в WME, содержащей 5% FCS, в стеклянные флаконы при плотности 1.0×10 живых клеток /мл. Тестируемое соединение добавляли до конечной концентрации 1 мкМ. Во время инкубации, суспензии гепатоцитов непрерывно встряхивали при 580 об/мин. и аликвоты отбирали через 2, 8, 16, 30, 45 и 90 мин, к которым сразу добавляли равные объемы холодного метанола. Образцы замораживали при -20°C в течение ночи, после этого центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин. и супернатант анализировали с помощью ВЭЖХ-системы Agilent 1200 с ЖХМС/МС обнаружением.

Время полужизни тестируемых соединений определяли на основании графика зависимости концентрации от времени. На основании времени полужизни (kel: наклон графика зависимости концентрации от времени; время полужизни=ln2 / kel) рассчитывали собственные клиренсы. Совместно с дополнительными параметрами рассчитывали печеночный кровоток, количество клеток печени in vivo и in vitro. Печеночный клиренс в крови in vivo (CL крови) и максимальную пероральную биодоступность (F_{max}) рас-

считывали с помощью следующих формул: Собственный CL [мл/(мин*кг)]=kel [1/мин] / ((без клеток / объем инкубирования [мл]) * fu,собств) * (без клеток / вес печени [г]) * (удельный вес печени [г печени / кг веса тела]); CL тщательно перемешанной крови [л/(ч*кг)]=(QH [л/(ч*кг)] * fu,кровь * Собственный CL [л/(ч*кг)]) / (QH [л/(ч*кг)] + fu,КроВв * Собственный CL [л/(ч*кг)]); Fmax=1-CL крови / QH и используя следующие значения параметров: Печеночный кровоток (QH) - 4.2 л/ч/кг крысы; удельный вес печени - 32 г/кг веса тела крысы; клетки печени *in vivo*- 1.1×10^8 клеток/г печени, клетки печени *in vitro* - 1.0×10^6 /мл; fu,собств и fu,кровь принимали за 1.

Исследование метаболической стабильности *in vitro* на криоконсервированных гепатоцитах человека (включая расчет печеночного клиренса в крови *in vivo* (CL))

Криоконсервированные гепатоциты (например, от Celsis InVitroTechnologies) быстро размораживали, промывали с помощью 45 мл предварительного нагретой *in vitro* GRO HT среды и центрифугировали в течение 5 мин при 50×g. Осадок клеток после центрифугирования ресуспендировали в 5 мл Krebs-Henseleit Buffer (KHB). Жизнеспособность клеток определяли путем вытеснения трипанового синего.

Для исследования метаболической стабильности, клетки печени распределяли в среде Williams E (WME), содержащей 5% FCS, в стеклянных флаконах при плотности 0.5×10^6 живых клеток/мл. Тестируемое соединение добавляли до конечной концентрации 1 мкМ. Во время инкубации, суспензии гепатоцитов непрерывно встряхивали при 580 об/мин. и аликвоты отбирали через 2, 8, 16, 30, 45 и 90 мин, к которым сразу добавляли равные объемы холодного метанола. Образцы замораживали при -20°C в течение ночи, после этого центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин и супернатант анализировали с помощью ВЭЖХ-системы Agilent 1200 с ЖХМС/МС обнаружением.

Время полужизни тестируемых соединений определяли на основании графика зависимости концентрации от времени. На основании времени полужизни (kel: наклон графика зависимости концентрации от времени; время полужизни= $\ln 2 / \text{kel}$) рассчитывали собственные клиренсы. Совместно с дополнительными параметрами рассчитывали печеночный кровоток, количество клеток печени *in vivo* и *in vitro*. Рассчитывали печеночный клиренс в крови *in vivo* (CL) и максимальную пероральную биодоступность (Fmax). Печеночный клиренс в крови *in vivo* (CL крови) и максимальную пероральную биодоступность (Fmax) рассчитывали с помощью следующих формул: Собственный CL [мл/(мин*кг)]=kel [1/мин] / ((без клеток / объем инкубирования [мл]) * fu,собств) * (без клеток / вес печени [г]) * (удельный вес печени [г печени / кг веса тела]); CL тщательно перемешанной крови [л/(ч*кг)]=(QH [л/(ч*кг)] * fu,кровь * Собственный CL [л/(ч*кг)]) / (QH [л/(ч*кг)] + fu,кровь * Собственный CL [л/(ч*кг)]); Fmax=1-CL крови / QH и используя следующие значения параметров: Печеночный кровоток - 1.32 л/ч/кг человека; удельный вес печени - 21 г/кг веса тела крысы; клетки печени *in vivo*- 1.1×10^8 клеток/г печени, клетки печени *in vitro* - 1.0×10^6 /мл; fu,собств и fu,кровь принимали за 1.

Исследование стабильности в микросомах печени и гепатоцитах

Метаболическая нестабильность часто является основным механизмом клиренса ксенобиотиков, что приводит к высокому CL и низкой биодоступности, что в конечном итоге может приводить к короткому времени полужизни и низкой экспозиции после перорального введения. Таким образом, уменьшение чувствительности метаболического разложения обычно приводит к более благоприятному фармакокинетическому профилю. При использовании микросом печени в качестве матрицы для инкубирования основной фазы I метаболических реакций, описаны типично окислительно-восстановительные реакции с помощью ферментов цитохром P450 и флавин-монооксигеназ (FMO) и гидролитические реакции с помощью эстераз/амидаз/эпоксидгидролаз. Если инкубирование тестируемого соединения осуществляют в матриксе гепатоцитов, то охватываются все потенциальные печеночные метаболические процессы (фаза I и фаза II). Предпочтительные примеры согласно настоящему изобретению проявляют метаболическую стабильность (представленную в виде Fmax) $\geq 40\%$ Fmax в микросомах печени человека, а также в препаратах гепатоцитов человека и крыс. Более предпочтительные примеры согласно настоящему изобретению проявляют метаболическую стабильность (представленную в виде Fmax) $\geq 50\%$ Fmax в микросомах печени человека, а также в препаратах гепатоцитов человека и крыс.

Таблица 2

Значения метаболической стабильности *in vitro* тестируемых соединений

Пример	Метаболическая стабильность <i>in vitro</i>	
	Fmax в микросомах печени человека (%)	Fmax в гепатоцитах крыс (%)
11	57	52
26	67	56
48	99	68
163	100	53
183	74	43
185	77	58
188	68	56
339	94	52

Пример	Метаболическая стабильность <i>in vitro</i>	
	F _{max} в микросомах печени человека (%)	F _{max} в гепатоцитах крыс (%)
340	90	64
348	54	58
419	74	51

Исследование стабильности в цитозоле печени человека

Использование цитозоля печени человека для оценки метаболической стабильности нового потенциального лекарственного средства является эффективным в связи с его чувствительностью к не-CYP опосредованному окислительному биопревращению. Если соединение является сильным субстратом альдегид-оксидазы или ксантин-оксидазы, то метаболический клиренс через этот путь может приводить к низкой биодоступности у людей. Так как оба фермента являются активными в цитозоле печени человека, то чувствительность тестируемых соединений к метаболизму, опосредуемому альдегид- или ксантин-оксидазой может быть предсказана и сравнена путем определения кругооборота тестируемого соединения, а также образования соответствующего окисленного метаболита после инкубирования в цитозоле печени человека. Более предпочтительные примеры согласно настоящему изобретению имеют <15% кругооборот после времени инкубирования 4 ч в препаратах цитозоля печени человека.

Описание способа: цитозоль печени человека (объединенные, >30 доноров мужского и женского пола) инкубировали с индивидуальными тестируемыми соединениями для сравнения степени истощения тестируемого соединения и образования соответствующего окисленного метаболита.

Среда для инкубирования состояла из 50 мМ калий-фосфатного буфера (pH 7.4) и 1 мг/мл цитозольного белка печени человека. Использовали объем инкубирования 1000 мкл. Тестируемое соединение добавляли из маточного раствора в ацетонитриле при концентрации 1 или 10 мкМ в инкубацию. Инкубирования осуществляли при 37°C. Реакции останавливали через 0 ч и 4 ч после инкубирования путем добавления 100 мкл ацетонитрила к 250 мкл смеси для инкубирования. Осажденные белки удаляли путем центрифугирования приблизительно при 3000 об/мин. Супернатанты хранили приблизительно при -20°C до тех пор, пока их не анализировали. Определение истощения тестируемого соединения и образование метаболитов осуществляли путем хроматографического разделения (Aquity BEH300 C4 50×2.1 мм, 1.7 мкм, градиент: 10 мМ ацетат аммония/ацетонитрил) и одновременного УФ и масс-спектрометрического обнаружения, используя насос Accela UPLC и УФ детектор, связанный с LTQ-FT масс-спектрометром (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany).

Анализ данных: истощение тестируемого соединения и образование соответствующих метаболитов обнаруживали путем снижения или повышения соответствующей площади пика на хроматограмме после УФ обнаружения приблизительно на 300 нм через 4 ч после инкубации по сравнению с таковым через 0 ч после инкубирования. Идентичность аналитов под пиками подтверждали с помощью ЖХ-МС/МС.

Таблица 3

Стабильность тестируемого соединения в цитозоле печени человека

Пример	[%]	
	Кругооборот тестируемого соединения через 4 ч	Образование окисленных метаболитов через 4 ч
333 (WO2009110985)	55	48
11	0.9	3.9
26	0.9	2.5
48	0.9	2.3
348	5.6	5.6

Исследования CYP ингибирования и ингибирования CYP с предварительной инкубацией

Было показано, что использование исследований *in vitro* для оценки ингибирующего потенциала новых потенциальных лекарственных средств для CYP-опосредованного метаболизма является эффективным в качестве части стратегии минимизации изменений при взаимодействии лекарственных средств с совместно вводимыми лекарственными средствами. Определяли ингибирующий потенциал тестируемого соединения по отношению к 5 изоформам цитохром P450 человека (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2D6 и 3A4). Более предпочтительные примеры согласно настоящему изобретению имеют CYP ингибирование IC₅₀ > 10 мкМ.

Зависимый от времени ингибирующий потенциал для CYP3A4 также тестировали путем применения времени предварительного инкубирования тестируемого соединения 30 мин в метаболически активной инкубационной системе. Если наблюдали зависимое от времени ингибирование CYP3A4, то это является указанием для ингибирования на основании необратимого механизма CYP3A4 активности посредством тестируемого соединения. Более предпочтительные примеры согласно настоящему изобретению имеют ингибирование CYP с предварительным инкубированием IC₅₀ ≥ 20 мкМ.

Способ описания исследования ингибирования CYP

Микросомы печени человека (объединенные, >30 доноров мужского и женского пола) инкубировали с индивидуальными стандартными зондами, селективными относительно изоформ CYP (фенацетин для CYP1A2, амодихин для CYP2C8, диклофенак для CYP2C9, декстрометорфан для CYP2D6 и мидазолам для CYP3A4) при отсутствии и в присутствии возрастающих концентраций тестируемого соединения для сравнения степени образования соответствующего метаболита. Дополнительно, набор инкубиро-

вания при отсутствии тестируемого соединения использовали в качестве отрицательного контроля. Кроме того, ингибирующую эффективность стандартных ингибиторов включали в качестве положительных контролей (флувоксамин для CYP1A2, монтелукаст для CYP2C8, сульфафеназол для CYP2C9, флуоксетин для CYP2D6, кетоконазол для CYP3A4 и мибефрадил для CYP3A4-предварительного инкубирования). Условия инкубирования (концентрации белка и маркерного субстрата, время инкубирования) оптимизировали по отношению к линейности и кругообороту метаболита. Инкубационная среда состояла из 50 мМ калий-фосфатного буфера (pH 7.4) содержащего 1 мМ EDTA, NADPH регенерирующую систему (1 мМ NADP, 5 мМ глюкозо 6-фосфат, глюкозо 6-фосфат дегидрогеназу (1.5 ед./мл). Последующие разведения и инкубирования осуществляли на Genesis Workstation (Tecan, Crailsheim, FRG) в планшетах на 96 лунок при 37°C. Использовали объем конечного инкубирования 200 мкл. Реакции останавливали путем добавления 100 мкл ацетонитрила, содержащего соответствующий внутренний стандарт. Осажденные белки удаляли путем центрифугирования луночного планшета, супернатанты объединяли и анализы осуществляли с помощью ЖХ-МС/МС. ЖХ-МС/МС количественный анализ метаболитов парацетамол (CYP1A2), десетиламодиахин (CYP2C8), 4-гидроксидиклофенак (CYP2C9), декстрорфан (CYP2D6), и 1-гидроксиамидазолам (CYP3A4) осуществляли с помощью PE SCIEX API 3000 ЖХ/МС/МС системы (Applied Biosystems, MDS Sciex, Concord, Ontario, Canada).

Анализ данных: CYP-опосредованные активности в присутствии ингибиторов выражали в виде процентов соответствующих контрольных значений. С данными согласовывали а-образную кривую, и рассчитывали параметр ингибирования фермента IC_{50} , используя нелинейный анализ регрессии методом наименьших квадратов графика процента контрольной активности относительно концентраций тестируемого ингибитора.

Таблица 4

Ингибирующий эффект тестируемых соединений по отношению к CYP ферментам

Пример	IC_{50} [мкМ]					
	CYP1A2	CYP2C8	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A4 с предварительным инкубированием
333 (WO2009110985)	>20	>20	19.8	>20	>20	18
11	>20	>20	>20	>20	>20	>20
19	>20	>20	>20	>20	>20	>20
26	>20	>20	>20	>20	>20	>20
48	>20	>20	>20	>20	>20	>20
163	>20	>20	>20	>20	>20	>20
185	>20	19	>20	>20	>20	>20
339	>20	>20	>20	>20	>20	>20
348	18	>20	>20	>20	>20	>20

Электрофизиологический метод фиксации потенциала канала hERG

Нарушение функционирования сердечных ионных каналов, может, в некоторых случаях, приводит к сердечным аритмиям. Таким образом, исследования влияния соединений на сердечные ионные каналы рекомендованы или обязательны (hERG) согласно принципам фармакологическим исследованиям безопасности¹. (¹ The ICH Steering Committee, The nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human Pharmaceuticals, S7B, 10 June 2004). hERG калиевый канал является наиболее перспективной мишенью для индуцированной лекарственным средством QT-продолгации^{2, 3} (² Roden, DM., New England Journal of Medicine, 350 10; 2004: 1013-1022. ³ Netzer, R., Eb-neth, A., Bischoff, U., Pongs, O., Drug Discovery Today, 2001, 6, 78-84), нежелательного побочного эффекта, который может привести к опасным для жизни типам аритмий двунаправленной веретенообразной желудочной тахикардии.

Задачей этого исследования является оценка того, имеют ли тестируемые соединения внутреннюю активность на hERG K ток в стабильно трансфектированных HEK293 клетках. Тестируемые соединения оценивают in vitro при концентрациях 0.1; 1 и 10 мкмоль/л (приблизительно 5-6 мин на концентрацию).

Технику фиксации потенциала цельной клетки (автоматизированная 8-ми канальная система: Patchliner, Nanion, Germany) использовали с PatchControlHT программным обеспечением (Nanion) для контроля Patchliner системы и для обработки данных acquisition и анализа. Контроль фиксации потенциала обеспечивается двумя EPC-10 quadro амплификаторами под контролем PatchMasterPro программного обеспечения (оба: HEKA Elektronik, Lambrecht, Germany) и с NPC-16 средней резистентности (~2 мВт) чипами (Nanion), которые служили в качестве планарной подложки при комнатной температуре. hERG-опосредованные внутренние хвостовые токи возбуждали с помощью гиперполяризующих перепадов напряжения от +20 мВ до -120 мВ (продолжительность 500 мс); исходный потенциал составил -80 мВ, активирующий потенциал составил +20 мВ (продолжительность 1000 мс), фиксирующий протокол повторяли каждые 12 с. Состав внеклеточного раствора (в ммоль/л): NaCl 140, KCl 4, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, глюкоза 5, HEPES 10, pH 7.4 (NaOH); состав внутриклеточного раствора (в ммоль/л): NaCl 10, KCl 50, KF 60, EGTA 20, HEPES 10, pH 7.2 (KOH). Влияния тестируемого соединения сравнивали с контрольными значениями до лекарственного средства (то есть без присутствия тестируемого соединения) и теми значе-

ниями, которые индуцированными положительным контролем E-4031, эффективным и селективным блокатором канала hERG K⁺ (Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Two components of cardiac delayed rectifier K⁺ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. J Gen Physiol 1990;96:195-215).

Экспозиция HEK293 клеток, стабильно трансфектированных с помощью hERG K⁺ канала, к тестируемому соединению связана с ингибированием в зависимости от концентрации hERG-опосредованной амплитуды хвостового тока. Концентрацию (мкМ) тестируемого соединения, которая достигала полу-максимальных ингибирующих концентраций (IC₅₀), использовали для оценки того, будут ли тестируемые соединения иметь внутреннюю активность на hERG K⁺ ток. Более предпочтительные примеры согласно настоящему изобретению имеют hERG IC₅₀ > 5 мкМ.

Модель CFA in vivo у крыс

Использовали самцов крыс Sprague Dawley. Механическую гипералгезию индуцировали путем инъекции 25 мкл полного адьюванта Фрейнда (CFA) в подошвенную поверхность одной из задних лап. Механическую гипералгезию измеряли с помощью прибора Pressure Application Measurement (Ugo Basile, Gemonio, Italy). Вкратце, линейно возрастающее давление применяли на площадь ~ 50 мм² подошвенной стороны задней лапы до проявления поведенческой реакции (одергивание лапы) или пока давление не достигало 1000 грамм-сила. Давление, при котором наблюдали поведенческую ответную реакцию, записывали как "порог одергивания лапы" (Порог одергивания лапы, PWT). Оба CFA-инъектированные и контралатеральные PWT определяли для каждой крысы, для каждой леченной группы и для каждой временной точки исследования. Тестирование механической гипералгезии осуществляли перед инъектированием CFA, через 22 ч после лечения CFA (исходный уровень перед лекарственным средством) и через 2, 4 и 6 ч после дозирования лекарственного средства. Соединения дозировали через 24 ч после инъекции CFA. Данные выражали в виде среднего значения PWT для каждой леченной группы и каждой временной точки. Данные анализировали путем осуществления повторных измерений двухфакторного дисперсионного анализа (время×лечение). Контрольное сравнение средних значений (каждое относительно наполнителя) осуществляли с помощью апостериорного критерия Даннетта, при условии, что выявлен основной эффект. Для p значений меньше 0.05 результаты рассматривали как статистически достоверные.

Модели доклинической эффективности in vivo, такие как модель CFA на крысах in vivo, использовали для разрабатываемых лекарственных средств для оценки эффективности ответной реакции и проявления желательной продолжительности действия новых потенциальных лекарственных препаратов. Более предпочтительные примеры согласно настоящему изобретению проявляют эффективность CFA in vivo у крыс при измерении "порога одергивания лапы через 6 ч после введения лекарственного средства" при дозировании в количестве 3 мг/кг п.о.

Таблица 5

Данные для PWT модели CFA in vivo у крыс для тестируемых соединений

Пример	IC ₅₀ P2X3 рецептора человека	Порог одергивания лапы через 6 часов после введения наполнителя	Доза, п.о.	Порог одергивания лапы через 6 часов после введения лекарственного средства
11	8 нМ	514 ± 34 грамм-сила	3 мг/кг	639 ± 48 грамм-сила (*)
48	14 нМ	430 ± 22 грамм-сила	3 мг/кг	817 ± 69 грамм-сила (***)
185	4 нМ	489 ± 22 грамм-сила	3 мг/кг	630 ± 81 (*)
348	7 нМ	512 ± 15 грамм-сила	3 мг/кг	633 ± 59 грамм-сила (*)
333 (WO2009110985)	14 нМ	426 ± 20 грамм-сила	3 мг/кг	565 ± 74 грамм-сила (нд)
333 (WO2009110985)	14 нМ	452 ± 23 грамм-сила	3 мг/кг	549 ± 42 (нд)

* p<0.05, **** p< 0.0001, апостериорный критерий Даннетта, отличие от группы с наполнителем, нд: не достоверно.

Таблица 6

Данные PWT модели CFA у крыс in vivo для примера 348 при более низкой дозе

Пример	IC ₅₀ P2X3 рецептора человека	Порог одергивания лапы через 6 часов после введения наполнителя	Доза, п.о.	Порог одергивания лапы через 6 часов после введения лекарственного средства
348	7 нМ	512 ± 15 грамм-сила	3 мг/кг	633 ± 59 грамм-сила (*)
348	7 нМ	512 ± 15 грамм-сила	1 мг/кг	601 ± 28 грамм-сила (**)
348	7 нМ	512 ± 15 грамм-сила	0.3 мг/кг	599 ± 47 грамм-сила (*)

* p<0.05, ** p< 0.01, апостериорный критерий Даннетта, отличие от группы с наполнителем, нд: не достоверно.

Модель CFA in vivo у мышей

Самок C57BL/6 мышей использовали для оценки эффектов антагонистов P2X3 рецептора на индуцированной CFA механической гипералгезии. 30 мкл полного адьюванта Фрейнда (CFA, 1 мг/мл) инъецировали в подошвенную поверхность одной из задних лап. Механическую гипералгезию измеряли, используя нити Фрея. Вкратце, нити фон Фрея использовали для стимуляции задней лапы животного и поведенческую ответную реакцию измеряли в зависимости от силы используемой нити фон Фрея. Силу нити выражали в [г] и пороговое значение записывали, когда наблюдали ответную реакцию животного. Оба пороговых значения, CFA-инъецированные и контралатеральные, определяли для каждой мыши и в каждой леченной группе через 72 ч CFA-инъекции. Введение соединения осуществляли перорально, два раза в сутки, начиная за один час до CFA инъекции. Данные выражали в виде средних пороговых значений для каждой леченной группы. Данные анализировали путем осуществления однофакторного ANOVA для различных дозированных групп. Контрольное сравнение средних значений (каждое относительно наполнителя) осуществляли путем применения апостериорного критерия Даннетта, при условии, что наблюдается основной эффект. Для p значений, менее чем 0.05, результаты рассматривали как статистически достоверные.

Пример	Доза	Эффективность на модели CFA у мышей
Наполнитель		0.179 г $\pm$ 0.044
11	25 мг/кг, п.о.	0.682 г $\pm$ 0.122 (*)

* $p < 0.05$ отличие от группы с наполнителем.

Модель диспареунии у крыс

Диспареунию хирургически индуцировали у самок крыс Sprague Dawley путем аутоотрансплантации на брюшные артерии небольших кусков рогов матки, которые вырастали в васкуляризированные кисты. Висцеромоторную ответную реакцию (VMR) на растяжение влагища использовали в животных в сознании в качестве объективного измерения вагинальной чувствительности.

Вкратце, животным во второй фазе репродуктивного цикла хирургически имплантировали с выполнением биопсии левый рог матки (3x3 мм) вокруг альтернирующего каскада брыжеечных артерий, которые кровоснабжают тонкий кишечник (4 куса) и в стенку дистальных отделов толстой кишки (2 куса). Для измерения VMR ответной реакции, 2 покрытых тефлоном проволоочных электрода зашивали в наружные косые мышцы брюшной полости, и туннелировали подкожно, чтобы временно вывести на поверхность тела у основания шеи для дальнейшего доступа. В день оценки VMR, смазанный небольшой шарик (длиной 1 см) вставляли в середину вагинального канала. Балонный катетер прикрепляли к основанию хвоста и соединяли с регулятором расхода воздуха/устройством синхронизации (инфузионный насос) для накачивания баллона. Вагинальный баллон надували до линейных интенсивностей растяжения (с приростом 0.05 мл каждые 20 с) до максимального объема 0.8 мл. Электроды соединяли с амплификатором (Animal Bio Amp, ADInstruments), и абдоминальный электромиографический сигнал записывали, используя систему приема и накопления данных (PowerLab, ADInstruments) для офлайн анализа, используя LabChart версия 7. Количество сокращений мышц брюшного пресса подсчитывали вручную для каждой стадии растяжения 0.1 мл, в качестве индекса вагинальной боли.

Пример 11 или наполнитель дозировали перорально, два раза в сутки (b.i.d.), в течение 2 последующих недель, с 4-й недели до 5-й недели после имплантации кусков рогов матки. Пример 11 дозировали в количестве 15 мг/кг b.i.d., и наполнитель (tween 80/0.5% карбоксиметилцеллюлоза в воде (5/95, об./об.)), дозировали в количестве 5 мл/кг b.i.d. После этого осуществляли тестирование VMR/вагинального растяжения через 5 (при приеме лекарственного средства) и 6 (без лекарственного средства) недель после имплантации, когда животные находились в фазе проэструса.

Статистический анализ

Все данные выражали в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение (со.), для количества (n) измеренных крыс на группу. Анализы осуществляли путем запуска программного обеспечения GraphPad Prism 6.03. Для каждого животного анализировали два (2) параметра: 1) рассчитывали кумулятивное число абдоминальных сокращений и представляли графически относительно объема растяжения влагища; 2) рассчитывали соответствующую площадь под кривой (AUC), используя GraphPad Prism версия 6.03. Осуществляли тест Граббса на индивидуальных значениях AUC для выявления потенциальных выпадающих показателей. Повторные измерения двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) использовали для анализа кумулятивного количества сокращений (объем растяжения $\times$ лечение). Осуществляли плановое сравнение средних значений (выравненный объем относительно наполнителя), используя ретроспективный анализ Бонферрони, при условии, что достигался основной эффект. Непараметрический Mann-Whitney критерий Стьюдента использовали для сравнения значений AUC относительно наполнителя. Для p значений, меньше чем 0.05, результаты рассматривали как статистически достоверные.

Результаты

У животных, обработанных наполнителем (5 мл/кг перорально, b.i.d.), кумулятивное число абдоминальных сокращений повышалось в качестве функции от объема растяжения влагища, через 5 и 6 недель после имплантации кусков рога матки, что подтверждает наличие вагинальной гипералгезии. Жи-

вотные, обработанные соединением из примера 11 (15 мг/кг перорально, b.i.d. в течение 2 недель) представляли снижение вагинальной гиперальгезии по сравнению с животными, обработанным наполнителем. В действительности, снижение кумулятивного числа абдоминальных сокращений наблюдали в ответ на подогнанное растяжение объема, связанное с достоверным снижением соответствующего AUC (см. таблицу ниже). Это снижение вагинальной гиперальгезии наблюдали через 5 недель после имплантации ($p < 0.05$), в то время как животные все еще получали лечение с применением лекарственного средства, и через 6 недель ($p < 0.01$), в то время как животные уже не получали лекарственного средства.

Время после имплантации	Леченная группа	
	Наполнитель (5 мл/кг перорально, b.i.d. в течение 2 недель)	Пример 11 (15 мг/кг перорально, b.i.d. в течение 2 недель)
5 недель	4.56 ± 3.20 (14)	$2.08 \pm 1.63^*$ (14)
6 недель	3.83 ± 2.54 (15)	$1.64 \pm 1.53^{**}$ (17)

Влияние примера 11 на площади под кривой (AUC, график индивидуального кумулятивного числа абдоминальных сокращений относительно объема расширения влагалища) через 5 и 6 недель после имплантации кусков рога матки. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ с.о. (n в каждой группе).

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ отличие от группы с наполнителем.

Фармакокинетические параметры in vivo у крыс, собак и обезьян

Для фармакокинетических экспериментов in vivo, тестируемые соединения вводили самцам крыс Wistar, собакам Beagle или макакам-крабоедам внутривенно в дозах от 0.3 до 1 мг/кг и внутривенно в дозах от 0.5 до 10 мг/кг, приготовленные в виде растворов, используя солюбилизаторы, такие как PEG400 в хорошо переносимых количествах.

У крыс также осуществляли кассетные введения вплоть до 3 соединений, вводимых вместе в низких дозах.

Для фармакокинетических параметров, после внутривенного введения тестируемые соединения вводили самцам крыс в виде в/в болюса и собакам и обезьянам в виде непродолжительных инфузий (15 мин). Образцы крови отбирали, например, через 2, 8, 15, 30, 45 мин, 1 ч, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после дозирования с яремной вены (крысы) или подкожной вены (собаки, обезьяны). Для фармакокинетических параметров, после внутривенного введения, тестируемые соединения вводили внутривенно голодным крысам, собакам и обезьянам. Образцы крови отбирали, например, через 5, 15, 30, 45 мин, 1 ч, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после дозирования. Кровь собирали в литий-гепариновые пробирки (Monovetten®, Sarstedt) и центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин. Отбирали аликвоту 100 мкл из супернатанта (плазма) и осаждали путем добавления 400 мкл холодного ацетонитрила и замораживали при -20°C в течение ночи. После этого образцы размораживали и центрифугировали при 3000 об/мин, 4°C в течение 20 мин. Аликвоты супернатантов отбирали для аналитического тестирования, используя Agilent ВЭЖХ-систему с ЖХМС/МС обнаружением. PK параметры рассчитывали с помощью некомпартментного анализа, используя программное обеспечение для расчета PK (например, Phoenix WinNonlin®, Certara USA, Inc.).

PK параметры получали из профилей концентрация-время после в/в: CL_{плазма} (в л/кг/ч): Общий клиренс в плазме тестируемого соединения рассчитывали с помощью дозы (в мг/кг), разделенной на площадь под кривой концентрация-время от $t=0$ ч до бесконечности (экстраполированное) (AUC_{inf} в $\text{мг}\cdot\text{ч}/\text{л}$); CL_{крови}: Общий клиренс в крови тестируемого соединения: $\text{CL}_{\text{плазма}} \cdot \text{Cp}/\text{Ck}$ (в л/кг/ч), где Cp/Ck представляет собой соотношения концентраций тестируемого соединения в плазме и крови. PK параметры получали непосредственно или рассчитывали на основании профилей концентрация-время после в/в: C_{max}: Максимальная концентрация в плазме (получали непосредственно из профиля в мг/л); C_{max,norm}: C_{max}, разделенная на вводимую дозу (в кг/л); T_{max}: момент времени, в котором наблюдается C_{max} (в ч). Параметры рассчитывали для обоих, в/в и в/ж профилей концентрация-время: AUC_{norm}: Площадь под кривой концентрация-время от $t=0$ ч до бесконечности (экстраполированное), разделенное на вводимую дозу (в $\text{кг}\cdot\text{ч}/\text{л}$); AUC(0-t_{last})_{norm}: Площадь под кривой концентрация-время от $t=0$ ч до последней временной точки, для которой могут быть измерены концентрации в плазме, разделенные на вводимую дозу (в $\text{кг}\cdot\text{ч}/\text{л}$); t_{1/2}: конечное время полужизни (в ч); F: пероральная биодоступность: AUC_{norm} после внутривенного введения, разделенное на AUC_{norm} после перорального введения (в %).

Фармакокинетические показатели описывают взаимосвязи между дозой и несвязанной концентрацией лекарственного средства в участке действия, и зависимость от времени концентрации лекарственного средства в организме. Распределение лекарственного средства является широким термином, который охватывает все процессы, в которых организм сталкивается с чужеродными химическими компонентами (включая лекарственные средства). Они представляют собой абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию (ADME).

Конечное время полужизни (t_{1/2}) после перорального и внутривенного дозирования и биодоступность (BA) являются важными фармакокинетическими свойствами лекарственных средств. Предпочтительные примеры согласно настоящему изобретению проявляют элиминацию время полужизни ≥ 6 ч и биодоступность $\geq 50\%$ у собак. Более предпочтительные примеры согласно настоящему изобретению

имеют элиминацию времени полужизни ≥ 7 ч и биодоступность $\geq 70\%$ у собак.

Таблица 7

Фармакокинетические свойства тестируемых соединений у собак

Пример	Доза, п.о.	Доза, в/в.	t _{1/2} п.о. [ч] у собак	t _{1/2} в/в [ч] у собак	Биодоступность у собак (BA) [%]
11	1 мг/кг	0.5 мг/кг	12	8.8	70
348	1 мг/кг	0.5 мг/кг	9.4	11	74

Индукцированный циклофосфамидом гиперактивный мочевого пузыря (крысы)/Индукцированный циклофосфамидом цистит (крысы)

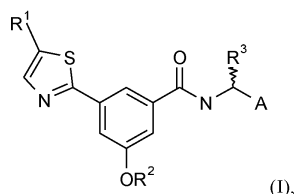
Задачей этого исследования являлось тестирование эффективности на антагонистах P2X₃ рецептора при гиперактивном мочевом пузыре, а также при цистите у леченных циклофосфамидом крыс.

Схему эксперимента адаптировали к ранее описанному протоколу (Lecci A et al, Br J Pharmacol 130: 331-38, 2000).

Вкратце, самки крыс Sprague Daley (~ 200 г) содержали в нормальных условиях для лабораторных крыс в цикле день:ночь 12:12 ч. Тестируемое соединение вводили путем принудительного кормления через желудочный зонд (30 мг/кг) за один час перед применением циклофосфамида (100 мг/кг) путем внутривенной инъекции. Дополнительно, через 1.5 ч после введения циклофосфамида, каждую крысу переносили в метаболическую клетку и частоту опорожнений записывали в течение последующих 15 ч. Записывали число мочеиспусканий / в час и рассчитывали AUC в течение фазы плато мочеиспускания (4-10 ч после переноса в метаболические клетки) для каждого животного с помощью программы Graph-Pad Prism 6.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)



в которой R¹ представляет собой C₁-C₄-алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными;

R² представляет собой -(CH₂)_q-морфолинил, замещенный посредством R^c;

R³ представляет собой C₁-C₄-алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными;

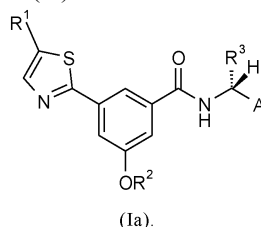
R^c представляет собой водород, C₁-C₄-алкил, необязательно замещенный 1-5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или разными, -C(O)O-C₁-C₄-алкил или -C(O)-C₁-C₄-алкил;

A представляет собой пиримидинил, пиридазинил, пиридинил или пиазинил, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, которые являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из атома фтора, атома хлора и C₁-C₂-алкила, необязательно замещенного 1-5 атомами фтора;

q представляет собой целое число 1;

или его энантиомер, диастереомер или соль, или смесь таковых.

2. Соединение по п.1 общей формулы (Ia)



3. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или этил.

4. Соединение по п.1, где R³ представляет собой метил.

5. Соединение по п.1, где A представляет собой необязательно замещенный пиримидинил или пиридазинил.

6. Соединение по п.5, где A представляет собой CF₃-пиримидинил или 2-CF₃-пиримидин-5-ил.

7. Соединение по п.1, где R^c представляет собой метил.

8. Соединение по п.7, где R² представляет собой (4-метилморфолин-2-ил)метил, [(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил или [(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метил.

9. Соединение по п.8, где R² представляет собой [(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил.

10. Соединение по п.1, а именно

3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид;

3-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид;

3-(5-этил-1,3-тиазол-2-ил)-5-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-N-{(1R)-1-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]этил}бензамид.

11. Соединение по п.10, а именно 3-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}-5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R)-1-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]этил}бензамид.

12. Фармацевтическая композиция, ингибирующая P2X3 рецепторы, содержащая соединение по п.1, или его энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую соль, или смесь таковых, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

13. Применение соединения по п.1, или его энантиомера, диастереомера или фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых, для профилактики или лечения заболевания, связанного с P2X3 рецептором.

14. Применение соединения по п.1, или его энантиомера, диастереомера или фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых, для приготовления лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания, связанного с P2X3 рецептором.

15. Применение по п.13 или 14, где указанное заболевание выбрано из группы, состоящей из урогенитального, желудочно-кишечного, респираторного или связанного с болью заболевания, состояния или нарушения; гинекологического заболевания, включая дисменорею, диспареунию и эндометриоз; связанной с эндометриозом боли; связанных с эндометриозом симптомов, где указанными симптомами являются дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия; болезненных состояний мочевыводящих путей, связанных с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря; состояний недержания мочи, сниженной емкости мочевого пузыря, повышенной частоты мочеиспускания, императивного недержания, недержания мочи при напряжении, или гиперреактивности мочевого пузыря; доброкачественной гипертрофии предстательной железы; гиперплазии предстательной железы; простатита; детрузорной гиперрефлексии; гиперактивного мочевого пузыря и симптомов, связанных с гиперактивным мочевым пузырем, где указанными симптомами являются повышенная частота мочеиспускания, ноктурия, императивный позыв к мочеиспусканию или императивное недержание; тазовой гиперчувствительности; уретрита; простатита; простатодинии; цистита; идиопатической гиперчувствительности мочевого пузыря; эпилепсии; парциальных и генерализованных припадков; респираторных нарушений, включая хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), астму, бронхоспазм, хронический кашель; желудочно-кишечных нарушений, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), желчную колику и другие расстройства билиарного тракта, почечную колику, СРК с преобладанием диареи, гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное вздутие, болезнь Крона; болезни Паркинсона; болезни Альцгеймера; инфаркта миокарда; нарушений липидного обмена; и связанных с болью заболеваний, выбранных из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных расстройств кишечника (синдром раздраженного кишечника), артрита (остеоартрит и ревматоидный артрит), ожогов, мигрени или кластерной головной боли, повреждения нерва, неврита, невралгии, отравления, ишемического поражения, интерстициального цистита, злокачественного новообразования, травматического повреждения нерва, посттравматических повреждений (включая костные и спортивные травмы), невралгии тройничного нерва, невропатии малых волокон, диабетической невропатии, хронического артрита и связанных с ним невралгий, индуцированных ВИЧ и лечением ВИЧ невропатий, зуда.

16. Применение по п.13 или 14, где указанное заболевание представляет собой гинекологическое заболевание, предпочтительно дисменорею, диспареунию или эндометриоз, связанную с эндометриозом боль, или другие связанные с эндометриозом симптомы, где указанными симптомами являются дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия.

17. Применение по п.13 или 14, где указанное заболевание связано с болевыми синдромами, включая острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль.

18. Применение по п.17, где болевой синдром выбран из группы, состоящей из воспалительной боли, хирургической боли, висцеральной боли, зубной боли, предменструальной боли, связанной с эндометриозом боли, центральной боли, боли, вызванной синдромом жжения полости рта, боли, вызванной ожогами, боли, вызванной мигренью, кластерной головной боли, боли, вызванной повреждением нерва, боли, вызванной невритом, невралгией, боли, вызванной отравлением, боли, вызванной ишемическим поражением, боли, вызванной интерстициальным циститом, онкологической боли, боли, вызванной вирусными, паразитарными или бактериальными инфекциями, боли, вызванной травматическим повреждением нерва, боли, вызванной посттравматическими повреждениями, боли, вызванной в том числе костными и спортивными травмами, боли, вызванной невралгией тройничного нерва, боли, связанной с невропатией малых волокон, боли, связанной с диабетической невропатией, хронической боли в нижней части спины, фантомной боли в ампутированных конечностях, синдрома тазовой боли, хронической тазовой боли, невромной боли, комплексного регионального болевого синдрома, связанной с желудочно-кишечным вздутием боли, боли при хроническом артрите и связанной с ним невралгии, и связанной со

злокачественным новообразованием боли, связанной с химиотерапией боли, индуцированной ВИЧ и лечением ВИЧ невропатии; и боли, связанной с заболеваниями или нарушениями, выбранными из группы, состоящей из гипералгезии, аллодинии, функциональных расстройств кишечника (синдром раздраженного кишечника) и артрита (остеоартрит и ревматоидный артрит).

19. Применение соединения по п.1 или его энантиомера, диастереомера или фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых, для лечения гинекологического заболевания, дисменореи, диспареунии, эндометриоза, связанной с эндометриозом боли, связанных с эндометриозом симптомов, дизурии или дисхезии.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
