

(19)



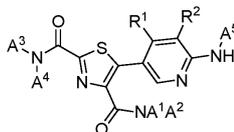
**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036318**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 417/04</i> (2006.01) |
| 2020.10.26 | | <i>C07D 491/08</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>C07D 417/14</i> (2006.01) |
| 201892438 | | <i>C07D 487/08</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>C07D 491/107</i> (2006.01) |
| 2017.04.26 | | <i>C07D 498/08</i> (2006.01) |
| | | <i>A61K 31/4439</i> (2006.01) |
| | | <i>A61P 29/00</i> (2006.01) |

(54) 6-АМИНОПИРИДИН-3-ИЛТИАЗОЛЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ROR γ T

- | | |
|--|-----------------------|
| (31) 62/328,074 | (56) WO-A1-2013178362 |
| (32) 2016.04.27 | WO-A1-2016069974 |
| (33) US | |
| (43) 2019.04.30 | |
| (86) PCT/US2017/029531 | |
| (87) WO 2017/189661 2017.11.02 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE) | |
| (72) Изобретатель:
Голдберг Стивен, Макклур Келли,
Танис Вирджиния М., Феннема
Элизабет Г., Лебсак Алек Д., Мартин
Коннор Л., Венкатесан Харихаран,
Сюз Сяохуа, Вудс Крейг Р. (US) | |
| (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU) | |

(57) Изобретение содержит соединения формулы I

где A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , R^1 и R^2 определены в описании изобретения. Изобретение также включает способ лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, где синдром, расстройство или заболевание представляют собой ревматоидный артрит или псориаз. Изобретение также включает способ модуляции активности ROR γ t у млекопитающего путем введения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I.

B1**036318****036318****B1**

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет по заявке на патент США № 62/328,074, поданной 27 апреля 2016 г., которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Область применения изобретения

Изобретение относится к замещенным соединениям тиазола, которые представляют собой модуляторы ядерного рецептора ROR γ t, фармацевтическим композициям и способам их применения. Более конкретно, модуляторы ROR γ t используются для предотвращения, лечения или облегчения воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, опосредованного ROR γ t.

Предпосылки создания изобретения

Связанный с ретиноевой кислотой ядерный рецептор гамма t (ROR γ t) представляет собой ядерный рецептор, который экспрессируется исключительно в клетках иммунной системы и является ключевым фактором транскрипции, который направляет дифференцировку клеток Th17. Клетки Th17 представляют собой субпопуляцию Т-клеток CD4⁺, на поверхности которых экспрессируется CCR6, опосредующий их миграцию в очаги воспаления, зависящую от стимуляции IL-23 через рецептор IL-23 для обеспечения их жизнедеятельности и размножения. Клетки Th17 продуцируют несколько провоспалительных цитокинов, включая IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22 (Korn, T., E. Bettelli, et al. (2009). "IL-17 and Th17 Cells". *Annu Rev Immunol* 27: 485-517), которые стимулируют в клетках тканей продукцию набора воспалительных хемокинов, цитокинов и металлопротеаз, а также способствуют рекрутингу гранулоцитов (Kolls, J.K. and A. Linden (2004). "Interleukin-17 family members and inflammation". *Immunity* 21(4): 467-76; Stamp, L.K., M. J. James, et al. (2004). "Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis". *Immunol Cell Biol* 82(1): 1-9). Было показано, что клетки Th17 являются основной патогенной популяцией в нескольких моделях аутоиммунного воспаления, включая коллаген-индуцированный артрит (CIA) и экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (EAE) (Dong, C. (2006). "Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells". *Nat Rev Immunol* 6(4): 329-33; McKenzie, B.S., R.A. Kastelein, et al. (2006). "Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway". *Trends Immunol* 27(1): 17-23). Мыши с дефицитом по ROR γ t являются здоровыми и размножаются нормально, однако было показано, что у них нарушена дифференцировка клеток Th17 *in vitro*, существенно уменьшена популяция клеток Th17 *in vivo* и снижена предрасположенность к EAE (Ivanov, II, B.S. McKenzie, et al. (2006). "The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells". *Cell* 126(6): 1121-33). Мыши с дефицитом IL-23 цитокина, необходимого для выживания клеток Th17, неспособны к продукции клеток Th17 и устойчивы к EAE, CIA и воспалительному заболеванию кишечника (ВЗК) (Cua, D.J., J. Sherlock, et al. (2003). "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain". *Nature* 421(6924): 744-8; Langrish, C.L., Y. Chen, et al. (2005). "IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation". *J Exp Med* 201(2): 233-40; Yen, D., J. Cheung, et al. (2006). "IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6". *J Clin Invest* 116(5): 1310-6). В соответствии с этими результатами моноклональное антитело, специфичное к IL-23, блокирует развитие псориазоподобного воспаления в мышинной модели заболевания (Tonel, G., C. Conrad, et al., "Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis". *J Immunol* 185 (10): 5688-91).

Мыши с дефицитом ROR γ T демонстрировали устойчивость к приобретенной беспомощности. Лечение с помощью SR1001, ингибитора ROR γ T, или антителами к интерлейкину-17A снижало зависящую от Th17 приобретенную беспомощность (Beurel, E., Harrington, L.E., Jope, R.S. (2013) "Inflammatory T helper 17 cells promote depression-like behavior in mice". *Biol Psychiatry* 73(7): 622-30). Было обнаружено, что у пациентов-людей с большим депрессивным расстройством по сравнению с контрольной группой повышены как экспрессия мРНК ROR γ T лимфоцитов периферической крови, так и количество периферических клеток Th17 (Chen, Y., et al. (2011). "Emerging tendency towards autoimmune process in major depressive patients: A novel insight from Th17 cells". *Psychiatry Research* 188(2): 224-230).

Введение обратного агониста ROR γ SR1555 мышам с ожирением и диабетом приводило к умеренному снижению потребления корма, сопровождавшемуся существенным уменьшением массы жира, что приводило к снижению массы тела и повышению чувствительности к инсулину (Chang, M.R. et al. (2015) "Antioesity Effect of a Small Molecule Repressor of ROR γ ". *Mol Pharmacol*. 88(1): 48-56). Кроме того, мыши Ror γ -/- защищены от гипергликемии и резистентности к инсулину в состоянии ожирения (Meissburger, B. et al. (2011) "Adipogenesis and insulin sensitivity in obesity are regulated by retinoid-related orphan receptor gamma". *EMBO Mol Med*. 3(11): 637-651).

У людей ряд наблюдений подтверждает роль сигнального пути IL-23/Th17 в патогенезе воспалительных заболеваний. IL-17, основной цитокин, продуцируемый клетками Th17, имеет повышенные уровни экспрессии при различных аллергических и аутоиммунных заболеваниях (Barczyk, A., W. Pierzchala, et al. (2003). "Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine". *Respir Med* 97(6): 726-33; Fujino, S., A. Andoh, et al. (2003). "Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease". *Gut* 52(1): 65-70; Lock, C., G. Hermans, et al. (2002). "Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis". *Nat Med* 8(5): 500-8;

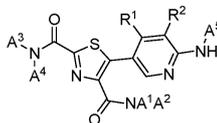
Krueger, J.G., S. Fretzin, et al., "IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis". *J. Allergy Clin Immunol* 130(1): 145-154 e9). Дополнительно генетические исследования у людей показали связь полиморфизмов в генах рецепторов клеточной поверхности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

Устекинумаб (Stelara®), моноклональное антитело к p40, блокирующее как IL-12, так и IL-23, одобрено для лечения взрослых пациентов (18 лет или старше) с бляшковидным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести, которые являются кандидатами на проведение фототерапии или системной терапии. В настоящее время также на стадии клинических исследований находятся моноклональные антитела, оказывающие специфическое нацеленное воздействие исключительно на IL-23, для более избирательного ингибирования субпопуляции Th17 при псориазе (Garber K. (2011). "Psoriasis: from bed to bench and back". *Nat Biotech* 29, 563-566), что также указывает на важную роль опосредованных IL-23 и ROR γ t сигнальных путей в Th17 при данном заболевании. Результаты недавно проведенных клинических исследований фазы II уверенно подтверждают данную гипотезу, поскольку терапевтические антитела как к рецептору IL-17, так и к IL-17 продемонстрировали высокие уровни эффективности у пациентов с хроническим псориазом (Papp, K.A., "Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis". *N Engl J Med*, 2012, 366(13): 1181-9; Leonardi, C., R. Matheson, et al., "Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis". *N Engl J Med* 366(13): 1190-9). Антитела к IL-17 также продемонстрировали клинически значимые ответы в предварительных испытаниях при РА и увеите (Hueber, W., Patel, D.D., Dryja, T., Wright, A.M., Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, M.H., Durez, P., Tak, P.P., Gomez-Reino, J.J., Foster, C.S., Kim, R.Y., Samson, C.M., Falk, N.S., Chu, D.S., Callanan, D., Nguyen, Q.D., Rose, K., Haider, A., Di Padova, F. (2010) Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med* 2, 5272).

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

Изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение содержит соединение формулы I

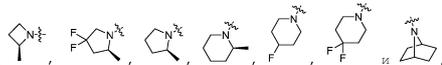


Формула I,

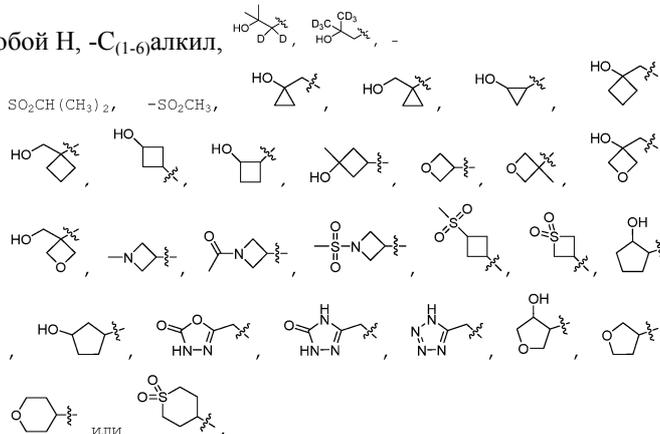
где R¹ представляет собой H, -C₍₁₋₃₎алкил, -CHF₂, -CF₃, -CN, OCH₃, -OCH₂CH₃, циклопропил, OCF₃ или OCHF₂;

R² представляет собой H, F, -CHF₂, -CF₃, -CN, -OCH₃, -OCHF₂ или OCF₃; при условии, что R² не может представлять собой H, если R¹ представляет собой H;

A¹ и A², взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из



A³ представляет собой H, -C₍₁₋₆₎алкил,

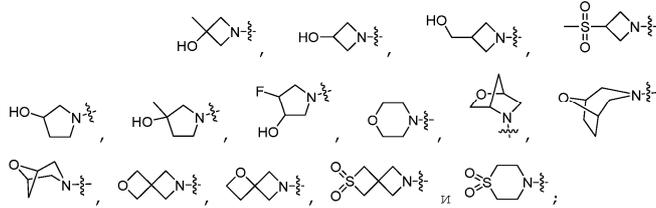


причем указанный -C₍₁₋₆₎алкил необязательно содержит в качестве заместителя одну группу -NH₂, одну или две группы -OH и может дополнительно содержать в качестве заместителей до шести атомов

фтора;

A^4 представляет собой -H или -CH₃;

или A^3 и A^4 могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием кольца, выбранного из группы, состоящей из



A^5 представляет собой -C₍₄₋₆₎циклоалкил, -C₍₁₋₆₎алкил, ,

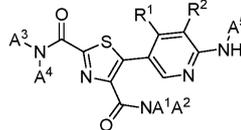
причем указанные -C₍₁₋₆₎алкил и -C₍₄₋₆₎циклоалкил необязательно содержат в качестве заместителя до трех атомов фтора и

указанный -C₍₁₋₆₎алкил независимо необязательно содержит в качестве заместителя одну циклобутильную или до двух циклопропильных групп;

и его фармацевтически приемлемые соли.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение содержит соединение формулы I

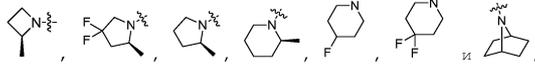


Формула I,

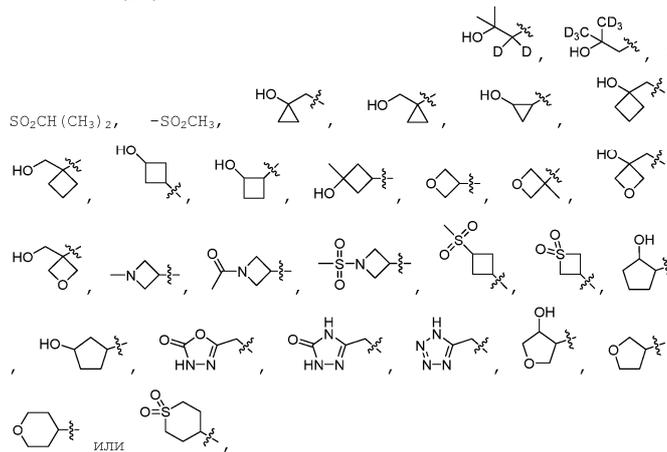
где R^1 представляет собой H, -C₍₁₋₃₎алкил, -CHF₂, -CF₃, -CN, OCH₃, -OCH₂CH₃, циклопропил, OCF₃ или OCHF₂;

R^2 представляет собой H, F, -CHF₂, -CF₃, -CN, -OCH₃, -OCHF₂ или OCF₃; при условии, что R^2 не может представлять собой H, если R^1 представляет собой H;

A^1 и A^2 , взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, образуют кольцо, выбранное из

группы, состоящей из 

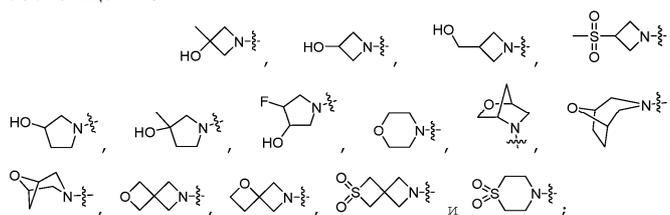
A^3 представляет собой H, -C₍₁₋₆₎алкил,



причем указанный -C₍₁₋₆₎алкил необязательно содержит в качестве заместителя одну группу -NH₂, одну или две группы -OH и может дополнительно содержать в качестве заместителей до шести атомов фтора;

A^4 представляет собой -H или -CH₃;

или A^3 и A^4 могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием кольца, выбранного из группы, состоящей из



A^5 представляет собой $-C_{(4-6)}$ циклоалкил, $-C_{(1-6)}$ алкил,

причем указанные $-C_{(1-6)}$ алкил и $-C_{(4-6)}$ циклоалкил необязательно содержат в качестве заместителя до трех атомов фтора; и указанный $-C_{(1-6)}$ алкил независимо необязательно содержит в качестве заместителя одну циклобутильную или до двух циклопропильных групп;

и его фармацевтически приемлемые соли.

В другом варианте осуществления изобретения

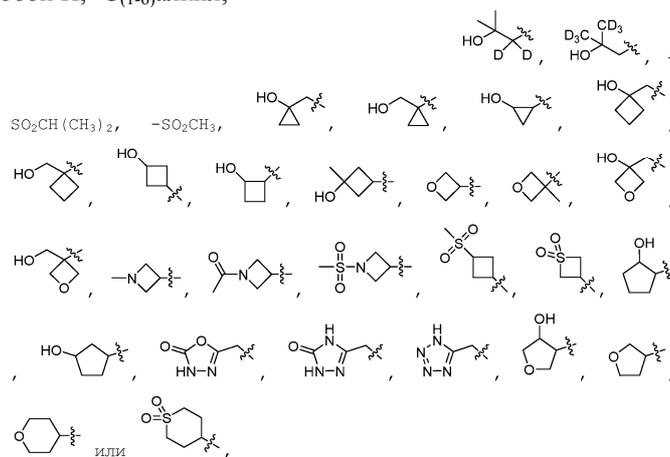
R^1 представляет собой H, $-C_{(1-3)}$ алкил, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$, OCH_3 , $-OCH_2CH_3$, циклопропил, OCF_3 или $OCHF_2$;

R^2 представляет собой H, F, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ или OCF_3 ; при условии, что R^2 не может представлять собой H, если R^1 представляет собой H;

A^1 и A^2 , взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, образуют кольцо, выбранное из

группы, состоящей из

A^3 представляет собой H, $-C_{(1-6)}$ алкил,



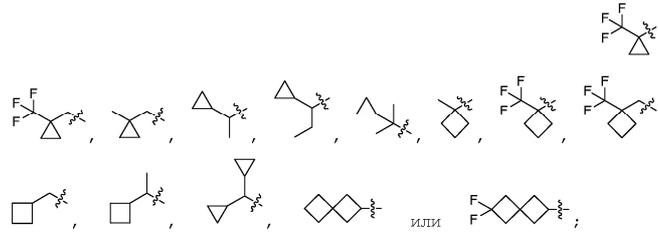
причем указанный $-C_{(1-6)}$ алкил необязательно содержит в качестве заместителя одну группу $-NH_2$, одну или две группы $-OH$ и может дополнительно содержать в качестве заместителей до шести атомов фтора;

A^4 представляет собой $-H$ или $-CH_3$;

или A^3 и A^4 могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием кольца,

выбранного из группы, состоящей из

A^5 представляет собой $-C_{(4-6)}$ циклоалкил, $-C_{(3-6)}$ алкил,



причем указанные $-C_{(3-6)}$ алкил и $-C_{(4-6)}$ циклоалкил необязательно содержат в качестве заместителя до трех атомов фтора;

и фармацевтически приемлемые соли соединения.

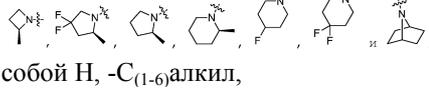
В другом варианте осуществления изобретения

R^1 представляет собой H, $-C_{(1-3)}$ алкил, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, OCH_3 , $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или циклопропил;

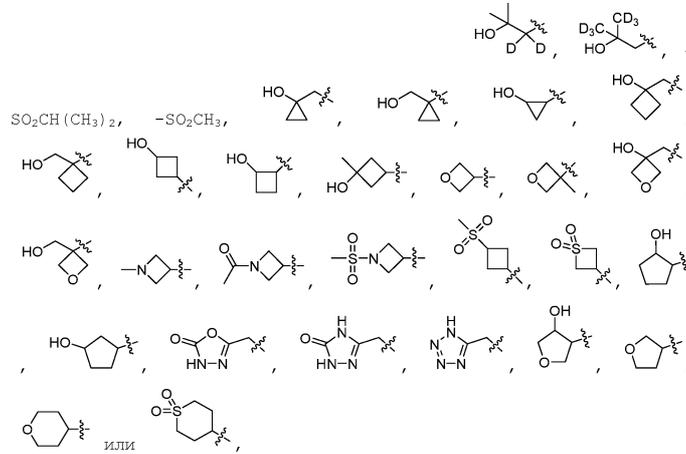
R^2 представляет собой H, F, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCHF}_2$; при условии, что R^2 не может представлять собой H, если R^1 представляет собой H;

A^1 и A^2 , взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, образуют кольцо, выбранное из

группы, состоящей из



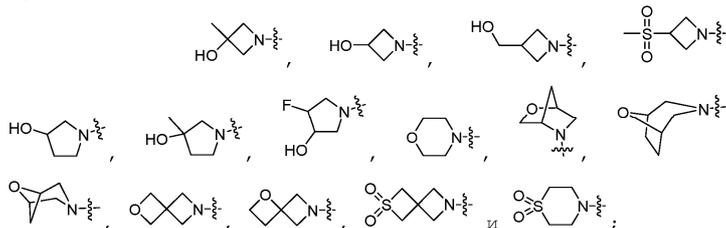
A^3 представляет собой H, $-C_{(1-6)}$ алкил,



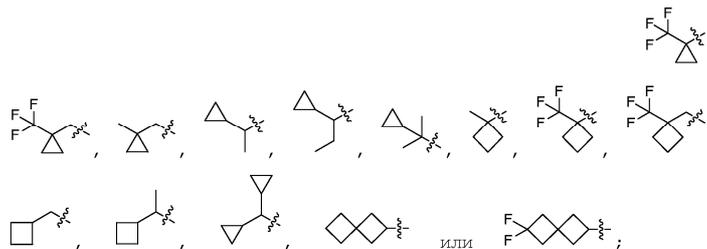
причем указанный $-C_{(1-6)}$ алкил необязательно содержит в качестве заместителя одну группу $-\text{NH}_2$, одну или две группы $-\text{OH}$ и может дополнительно содержать в качестве заместителей до шести атомов фтора;

A^4 представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{CH}_3$;

или A^3 и A^4 могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием кольца, выбранного из группы, состоящей из



A^5 представляет собой $-C_{(4-6)}$ циклоалкил, $-C_{(3-6)}$ алкил,



причем указанные $-C_{(3-6)}$ алкил и $-C_{(4-6)}$ циклоалкил необязательно содержат в качестве заместителя до трех атомов фтора;

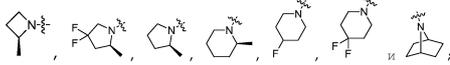
и фармацевтически приемлемые соли соединения.

В другом варианте осуществления изобретения

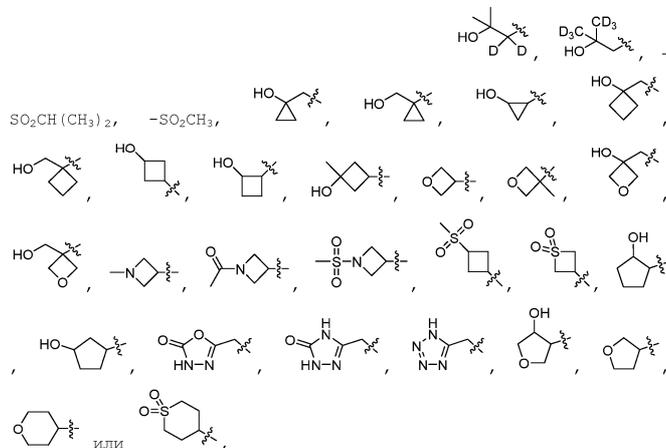
R^1 представляет собой H, $-C_{(1-3)}$ алкил, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, OCH_3 , $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или циклопропил;

R^2 представляет собой H, F, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCHF}_2$; при условии, что R^2 не может представлять собой H, если R^1 представляет собой H;

A^1 и A^2 , взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, образуют кольцо, выбранное из

группы, состоящей из ;

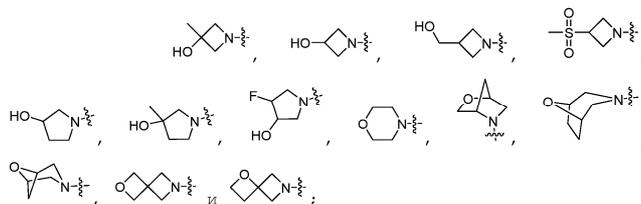
A^3 представляет собой H, $-\text{C}_{(1-6)}$ алкил,



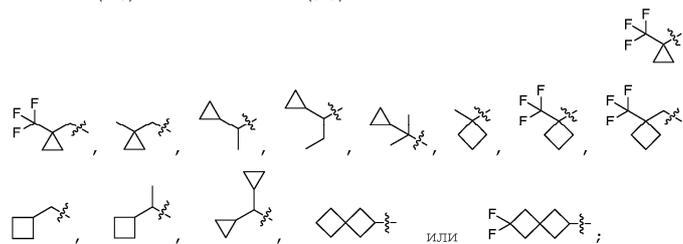
причем указанный $-\text{C}_{(1-6)}$ алкил необязательно содержит в качестве заместителя одну группу $-\text{NH}_2$, одну или две группы $-\text{OH}$ и может дополнительно содержать в качестве заместителей до шести атомов фтора;

A^4 представляет собой H или $-\text{CH}_3$;

или A^3 и A^4 могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием кольца, выбранного из группы, состоящей из



A^5 представляет собой $-\text{C}_{(4-6)}$ циклоалкил, $-\text{C}_{(3-6)}$ алкил,



причем указанные $-\text{C}_{(3-6)}$ алкил и $-\text{C}_{(4-6)}$ циклоалкил необязательно содержат в качестве заместителя до трех атомов фтора;

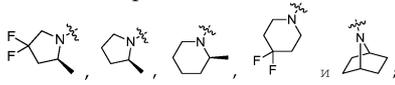
и фармацевтически приемлемые соли соединения.

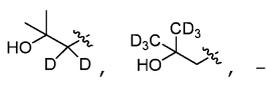
В другом варианте осуществления изобретения

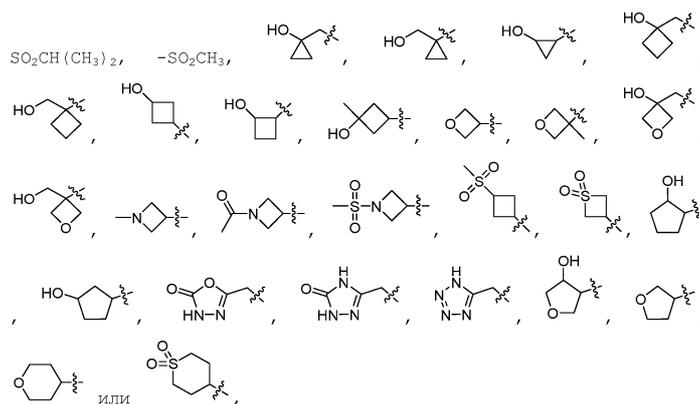
R^1 представляет собой H, $-\text{C}_{(1-3)}$ алкил, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, OCH_3 , $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или циклопропил;

R^2 представляет собой H, F, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCHF}_2$; при условии, что R^2 не может представлять собой H, если R^1 представляет собой H;

A^1 и A^2 , взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, образуют кольцо, выбранное из

группы, состоящей из ;

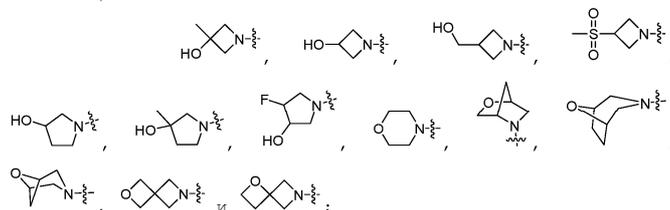
A^3 представляет собой H, $-\text{C}_{(1-6)}$ алкил, 



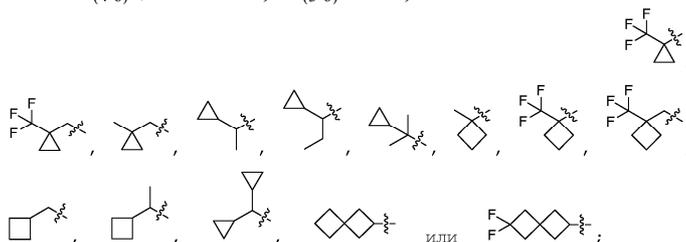
причем указанный -C₍₁₋₆₎алкил необязательно содержит в качестве заместителя одну группу -NH₂, одну или две группы -OH и может дополнительно содержать в качестве заместителей до шести атомов фтора;

A⁴ представляет собой H или -CH₃;

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



A⁵ представляет собой -C₍₄₋₆₎циклоалкил, -C₍₃₋₆₎алкил,



причем указанные -C₍₃₋₆₎алкил и -C₍₄₋₆₎циклоалкил необязательно содержат в качестве заместителя до трех атомов фтора;

и фармацевтически приемлемые соли соединения.

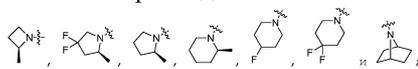
В другом варианте осуществления изобретения

R¹ представляет собой H, -C₍₁₋₃₎алкил, -CHF₂, -CF₃, -CN, OCH₃, -OCH₂CH₃, циклопропил, OCF₃ или OCHF₂;

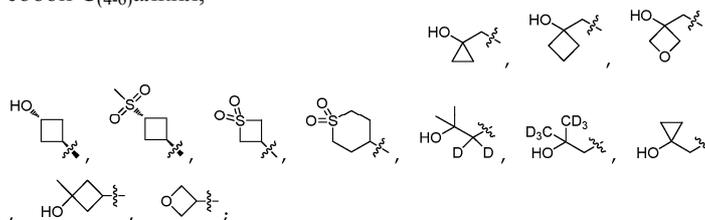
R² представляет собой H, F, -CHF₂, -CF₃, -CN, -OCH₃, -OCHF₂ или OCF₃; при условии, что R² не может представлять собой H, если R¹ представляет собой H;

A¹ и A², взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, образуют кольцо, выбранное из

группы, состоящей из



A³ представляет собой C₍₄₋₆₎алкил,



причем указанный C₍₄₋₆₎алкил необязательно содержит в качестве заместителя одну группу -OH;

A⁴ представляет собой -H или -CH₃;

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

выбранного из группы, состоящей из



A⁵ представляет собой -C₍₄₋₆₎циклоалкил, -C₍₂₋₅₎алкил, , , , , ,  или 

причем указанные $-C_{(2-5)}$ алкил и $-C_{(4-6)}$ циклоалкил необязательно содержат в качестве заместителя до трех атомов фтора; и указанный $-C_{(2-5)}$ алкил независимо необязательно содержит в качестве заместителя до двух циклопропильных групп;

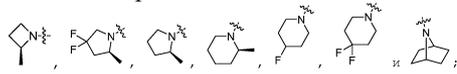
и фармацевтически приемлемые соли соединения.

В другом варианте осуществления изобретения

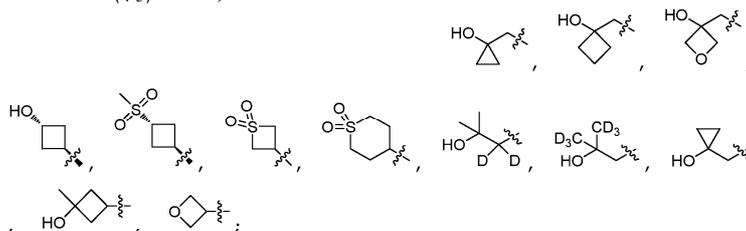
R^1 представляет собой H, $-C_{(1-3)}$ алкил, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$, OCH_3 , $-OCH_2CH_3$, циклопропил, OCF_3 или $OCHF_2$;

R^2 представляет собой H, F, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ или OCF_3 ; при условии, что R^2 не может представлять собой H, если R^1 представляет собой H;

A^1 и A^2 , взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, образуют кольцо, выбранное из

группы, состоящей из 

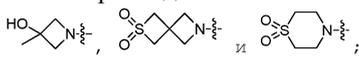
A^3 представляет собой $C_{(4-5)}$ алкил,



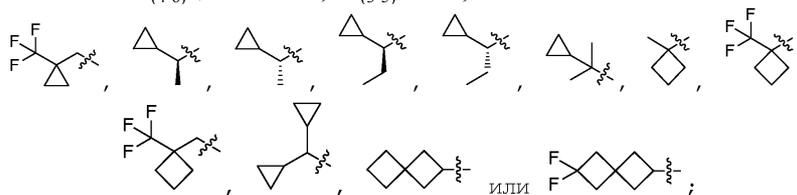
причем указанный $C_{(4-5)}$ алкил необязательно содержит в качестве заместителя одну группу $-OH$;

A^4 представляет собой $-H$ или $-CH_3$;

или A^3 и A^4 могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием кольца,

выбранного из группы, состоящей из 

A^5 представляет собой $-C_{(4-6)}$ циклоалкил, $-C_{(3-5)}$ алкил,



причем указанные $-C_{(3-5)}$ алкил и $-C_{(4-6)}$ циклоалкил необязательно содержат в качестве заместителя до трех атомов фтора;

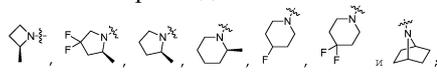
и фармацевтически приемлемые соли соединения.

В другом варианте осуществления изобретения

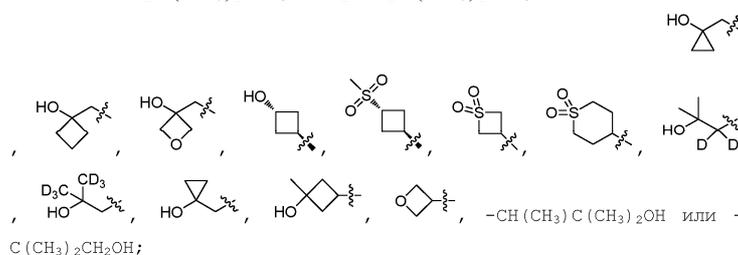
R^1 представляет собой H, $-C_{(1-3)}$ алкил, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$, OCH_3 , $-OCH_2CH_3$, циклопропил, OCF_3 или $OCHF_2$;

R^2 представляет собой H, F, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ или OCF_3 ; при условии, что R^2 не может представлять собой H, если R^1 представляет собой H;

A^1 и A^2 , взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, образуют кольцо, выбранное из

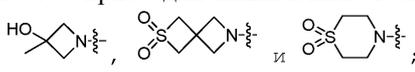
группы, состоящей из 

A^3 представляет собой $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$,

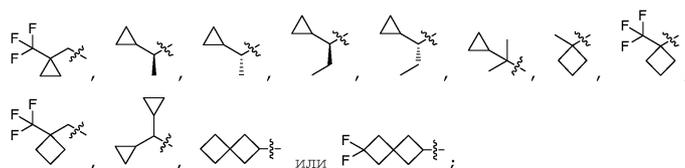


A^4 представляет собой $-H$ или $-CH_3$;

или A^3 и A^4 могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием кольца,

выбранного из группы, состоящей из 

A^5 представляет собой $-C_{(4-6)}$ циклоалкил, $-C_{(3-5)}$ алкил,



причем указанные $-C_{(3-5)}$ алкил и $-C_{(4-6)}$ циклоалкил необязательно содержат в качестве заместителя до трех атомов фтора;

и фармацевтически приемлемые соли соединения.

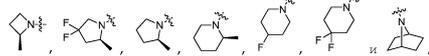
В другом варианте осуществления изобретения

R^1 представляет собой H, $-C_{(1-3)}$ алкил, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, OCH_3 , $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или циклопропил;

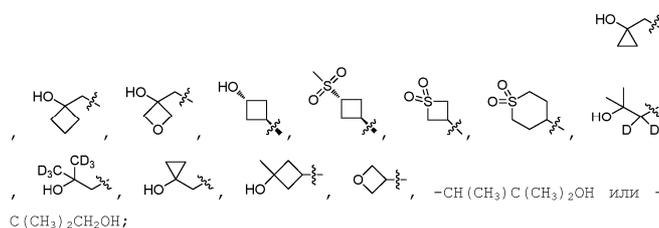
R^2 представляет собой H, F, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCHF}_2$; при условии, что R^2 не может представлять собой H, если R^1 представляет собой H;

A^1 и A^2 , взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, образуют кольцо, выбранное из

группы, состоящей из



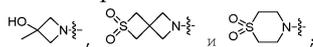
A^3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$,



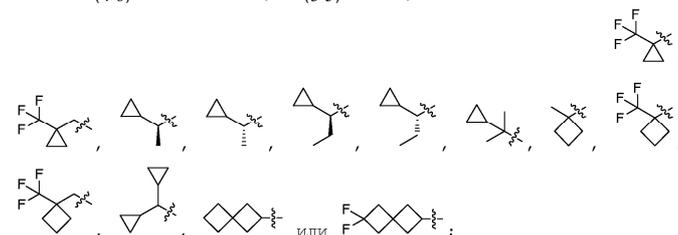
A^4 представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{CH}_3$;

или A^3 и A^4 могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием кольца,

выбранного из группы, состоящей из



A^5 представляет собой $-C_{(4-6)}$ циклоалкил, $-C_{(3-5)}$ алкил,



причем указанные $-C_{(3-5)}$ алкил и $-C_{(4-6)}$ циклоалкил необязательно содержат в качестве заместителя до трех атомов фтора;

и фармацевтически приемлемые соли соединения.

В другом варианте осуществления изобретения

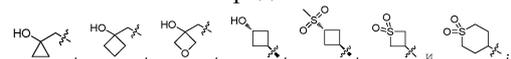
R^1 представляет собой H, $-C_{(1-3)}$ алкил, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, OCH_3 , $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или циклопропил;

R^2 представляет собой H, F, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCHF}_2$; при условии, что R^2 не может представлять собой H, если R^1 представляет собой H;

A^1 и A^2 , взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, образуют кольцо, выбранное из

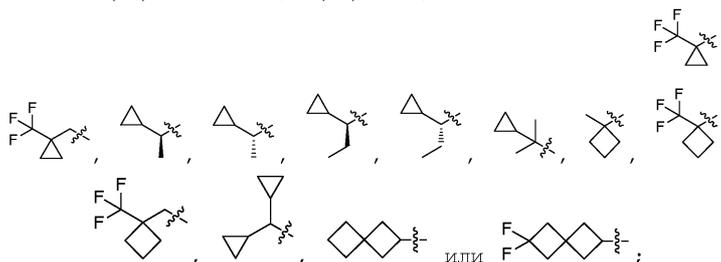
группы, состоящей из

A^3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$,



A^4 представляет собой H;

A^5 представляет собой $-C_{(4-6)}$ циклоалкил, $-C_{(3-5)}$ алкил,



причем указанные $-C_{(3-5)}$ алкил и $-C_{(4-6)}$ циклоалкил необязательно содержат в качестве заместителя до трех атомов фтора;

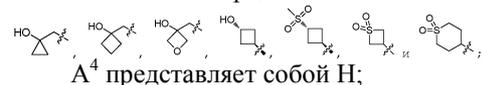
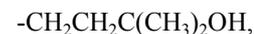
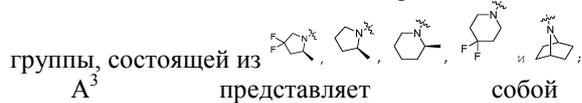
и фармацевтически приемлемые соли соединения.

В другом варианте осуществления изобретения

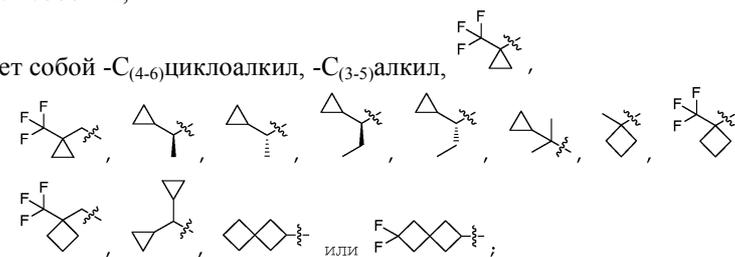
R^1 представляет собой H, $-C_{(1-3)}$ алкил, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, OCH_3 , $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или циклопропил;

R^2 представляет собой H, F, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCHF}_2$; при условии, что R^2 не может представлять собой H, если R^1 представляет собой H;

A^1 и A^2 , взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, образуют кольцо, выбранное из



A^5 представляет собой $-C_{(4-6)}$ циклоалкил, $-C_{(3-5)}$ алкил,



причем указанные $-C_{(3-5)}$ алкил и $-C_{(4-6)}$ циклоалкил необязательно содержат в качестве заместителя до трех атомов фтора;

и фармацевтически приемлемые соли соединения.

В другом варианте осуществления изобретения

R^1 представляет собой H, $-C_{(1-3)}$ алкил, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, OCH_3 , $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или циклопропил;

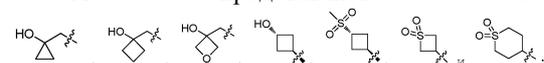
R^2 представляет собой H, F, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCHF}_2$; при условии, что R^2 не может представлять собой H, если R^1 представляет собой H;

A^1 и A^2 , взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, образуют кольцо, которое представ-

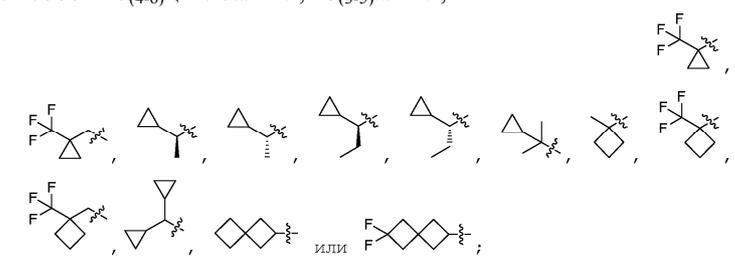
ляет собой



A^3 представляет собой



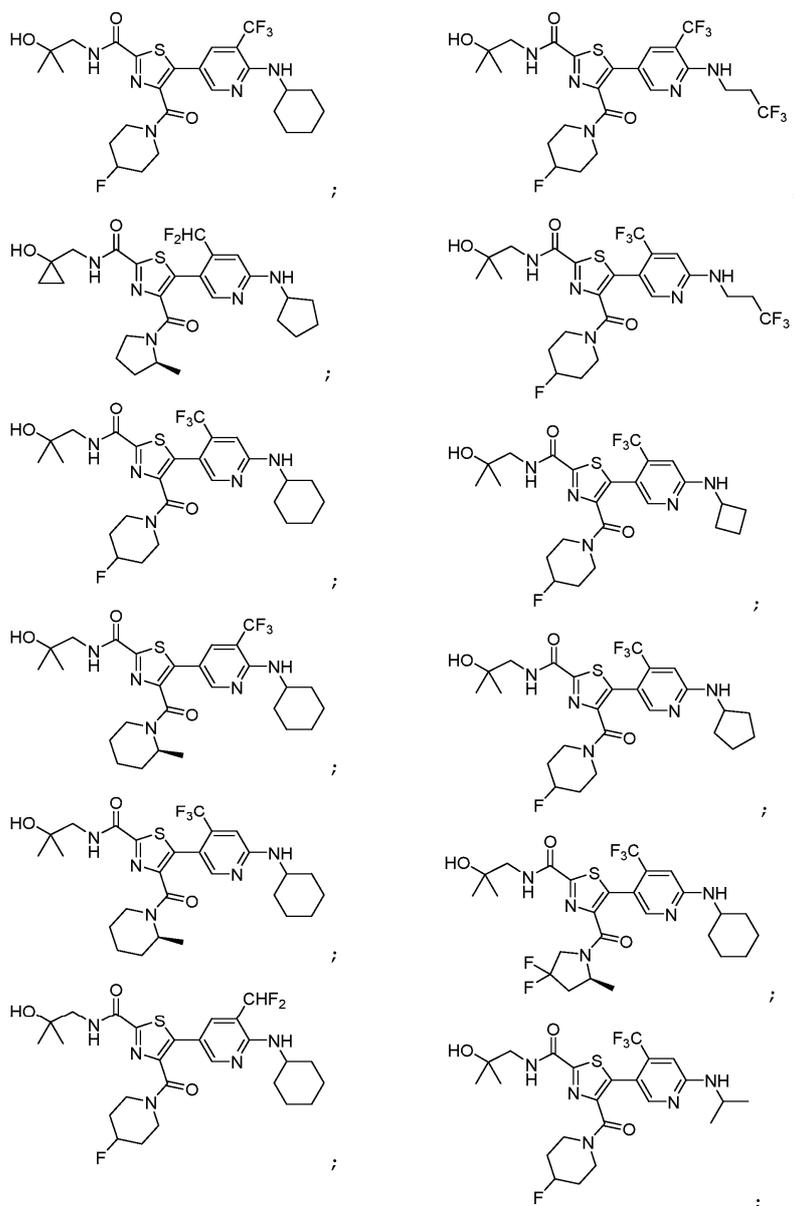
A^5 представляет собой $-C_{(4-6)}$ циклоалкил, $-C_{(3-5)}$ алкил,

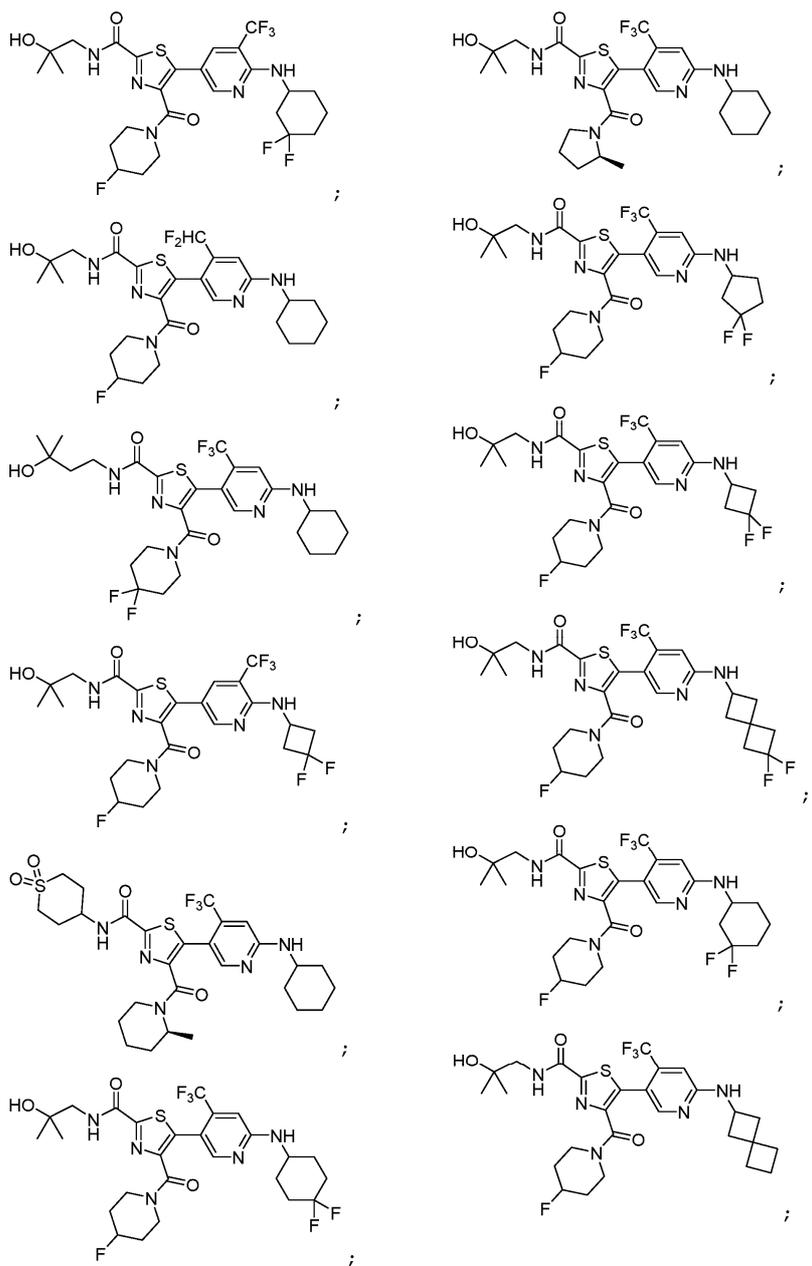


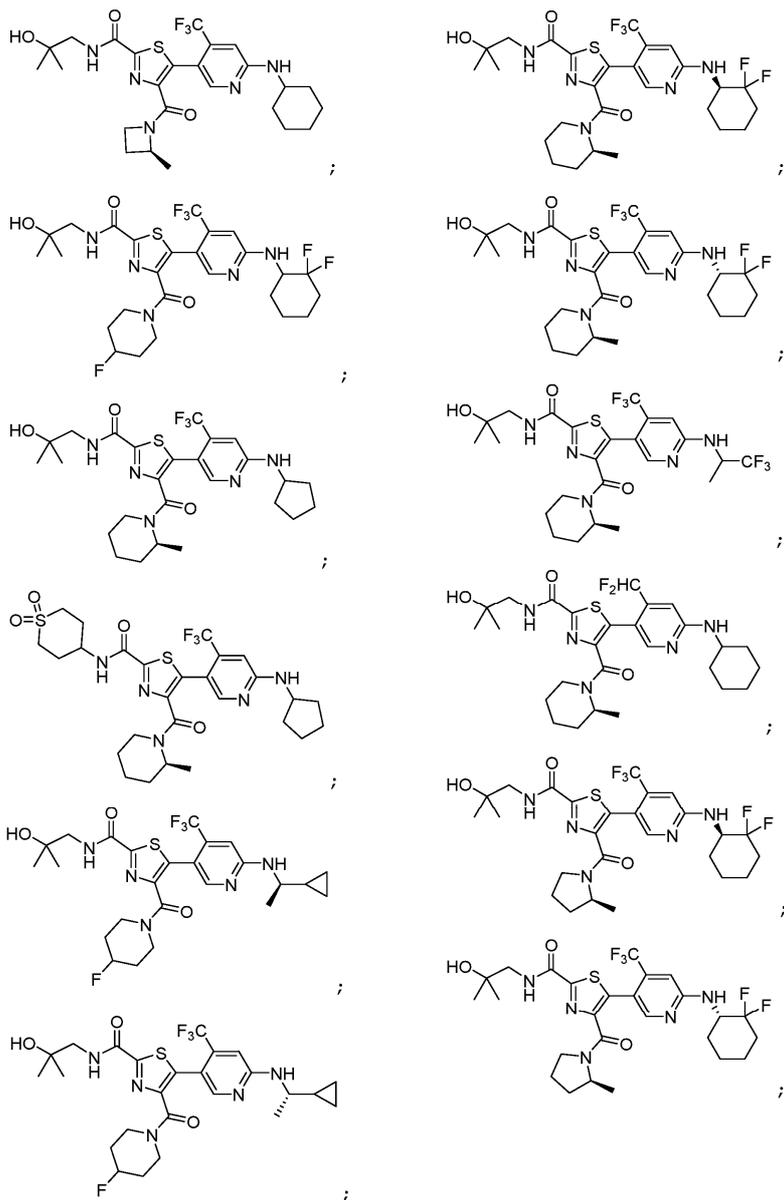
причем указанные $-C_{(3-5)}$ алкил и $-C_{(4-6)}$ циклоалкил необязательно содержат в качестве заместителя до трех атомов фтора;

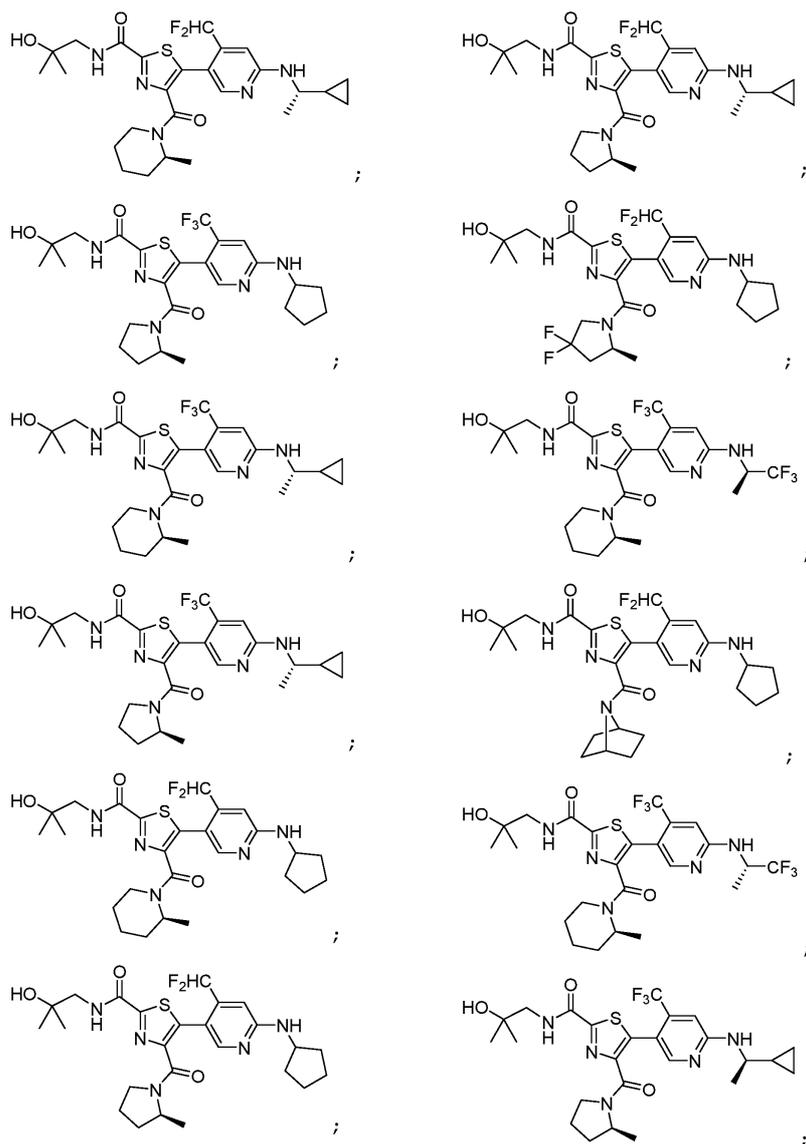
и фармацевтически приемлемые соли соединения.

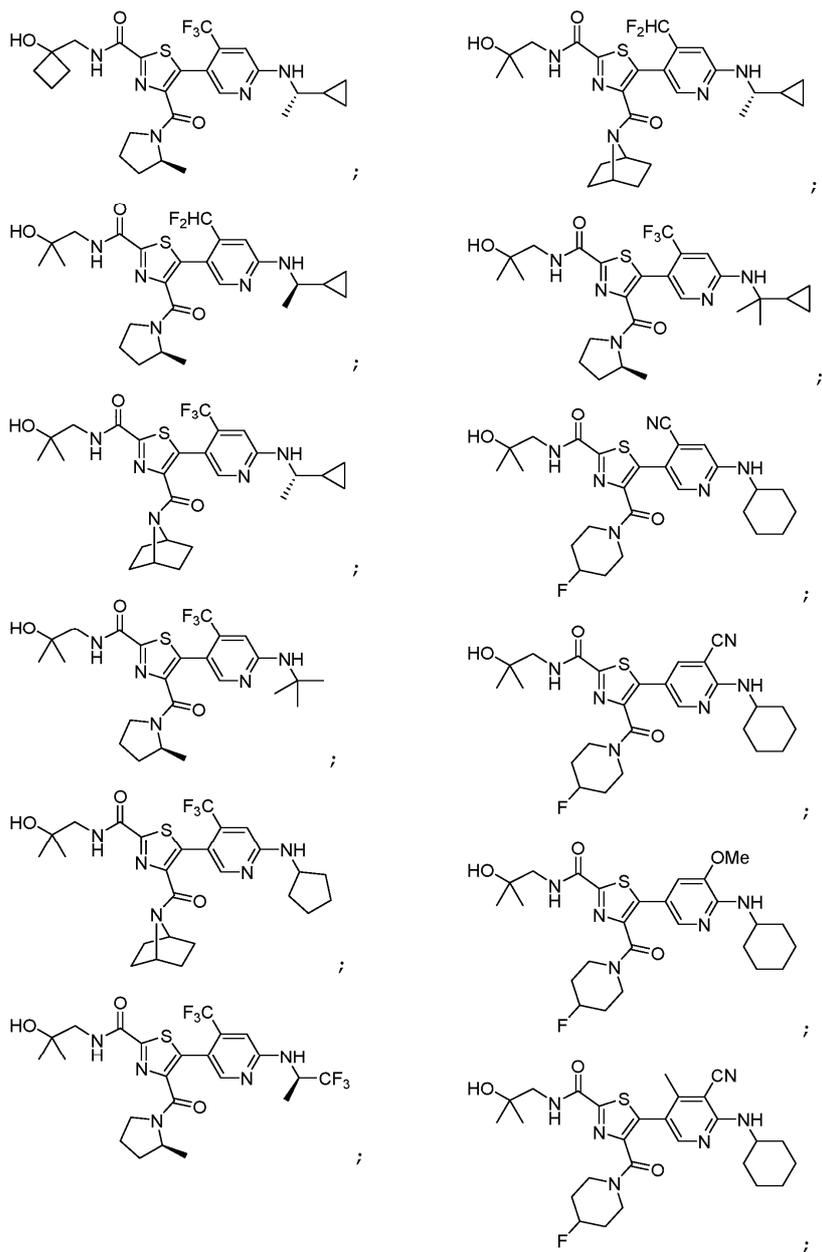
Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из

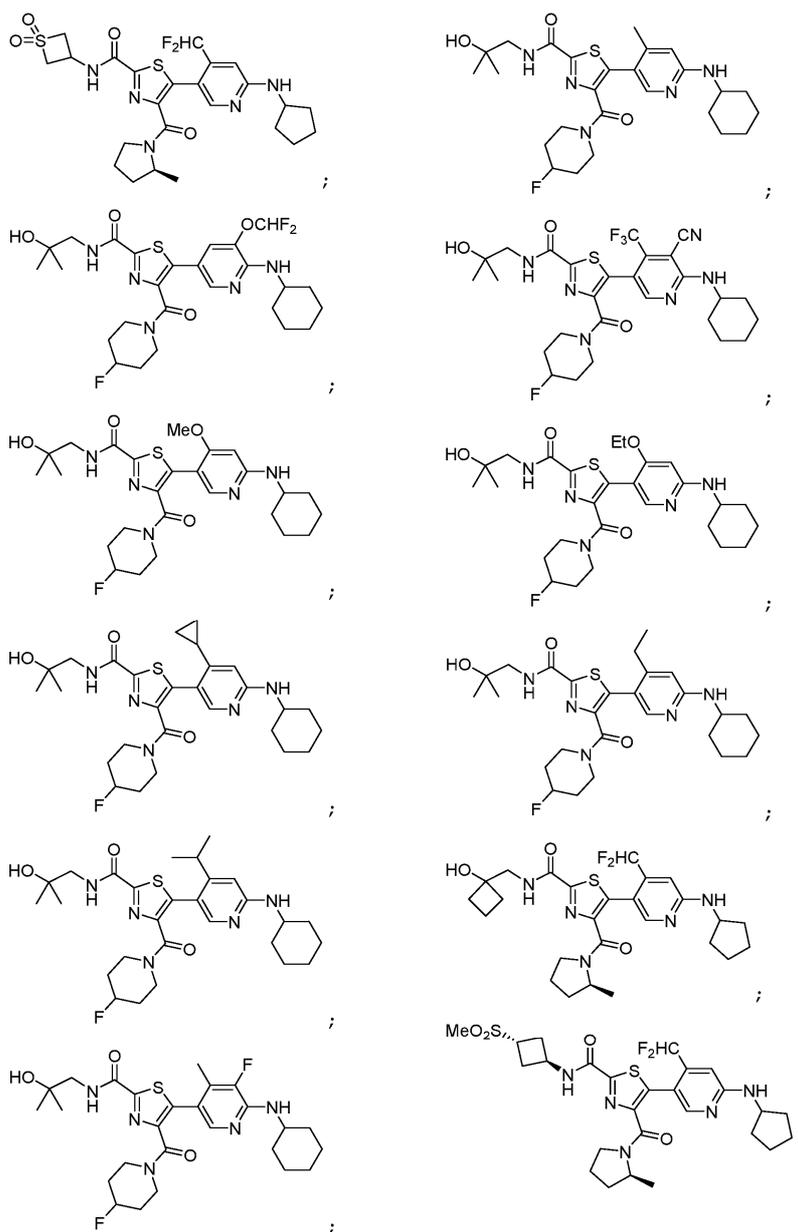


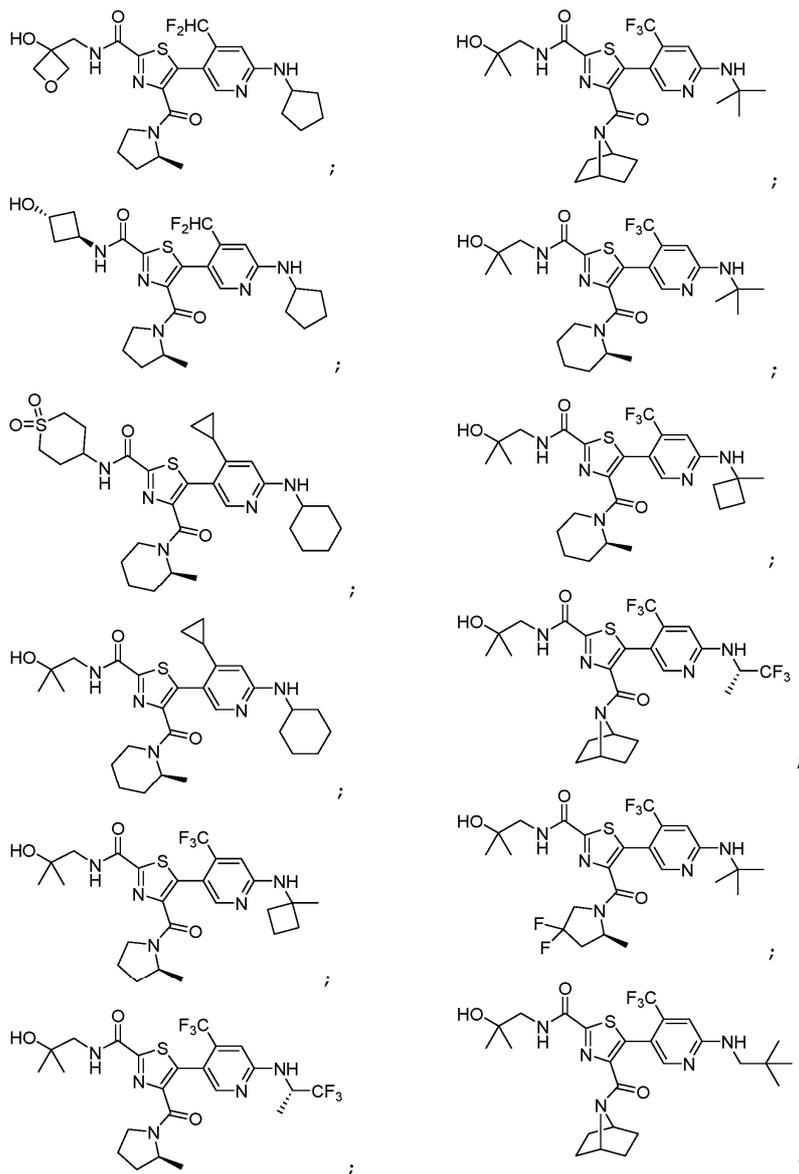


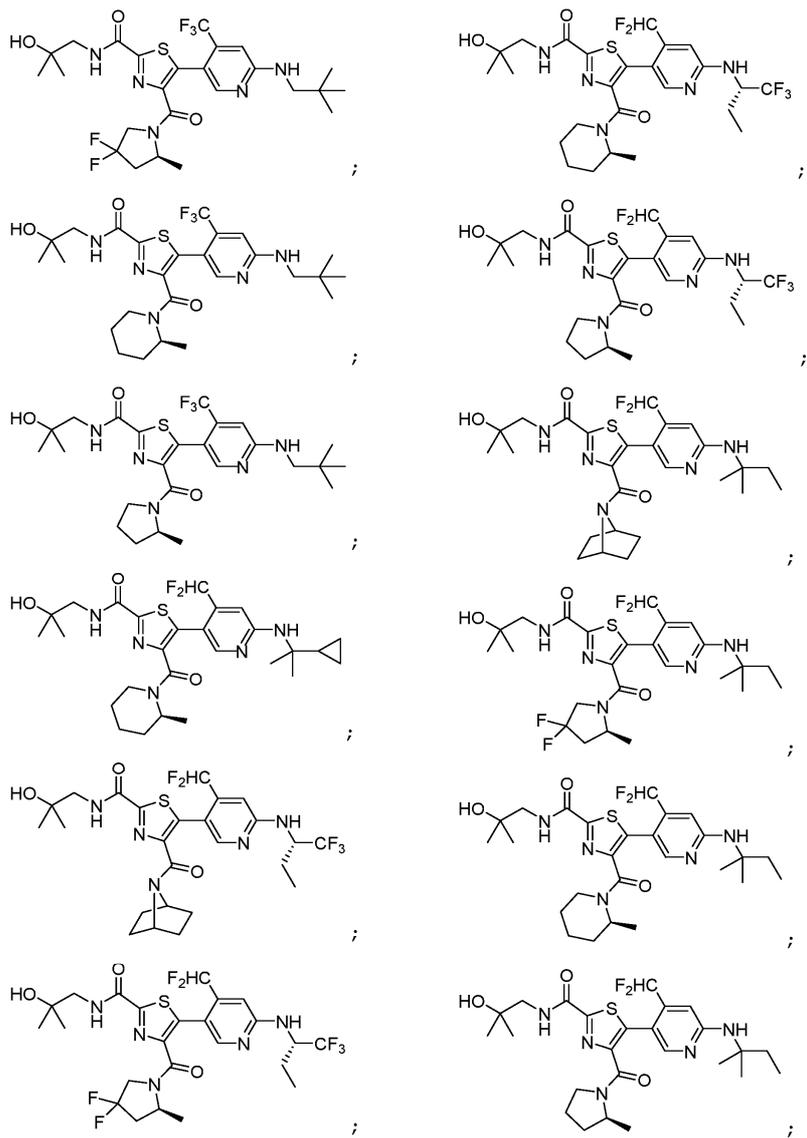


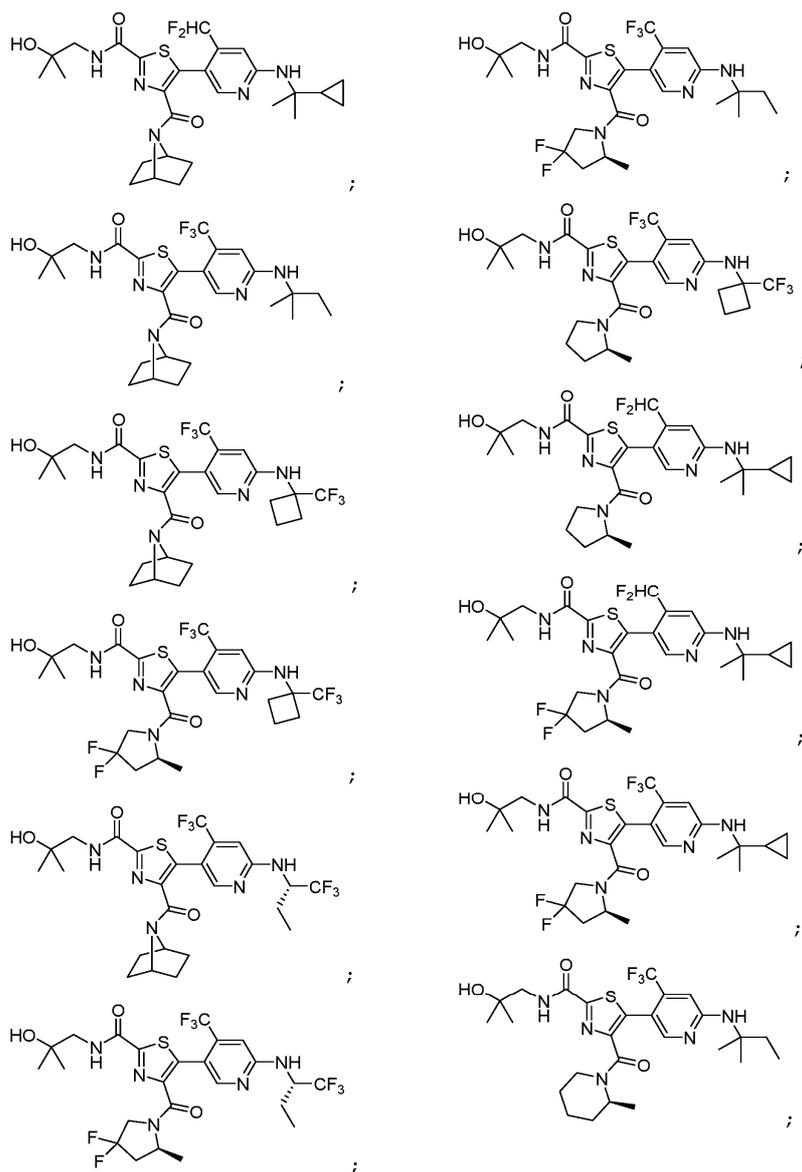


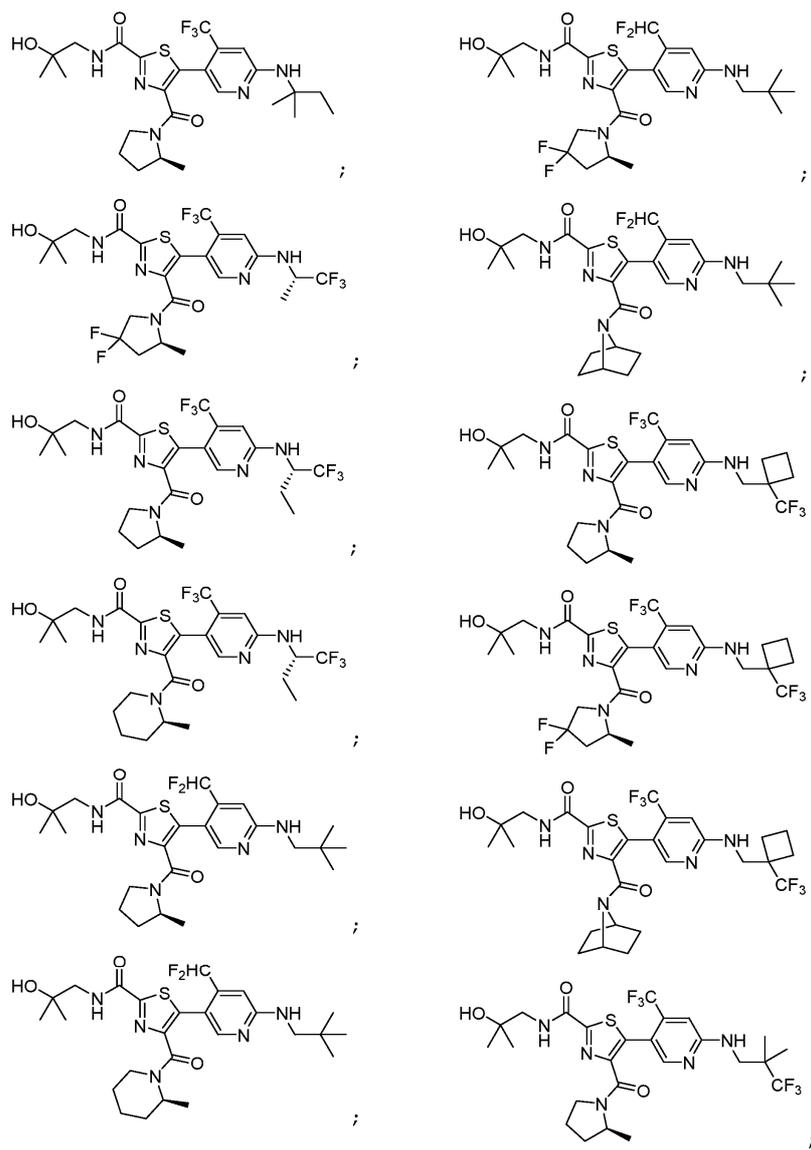


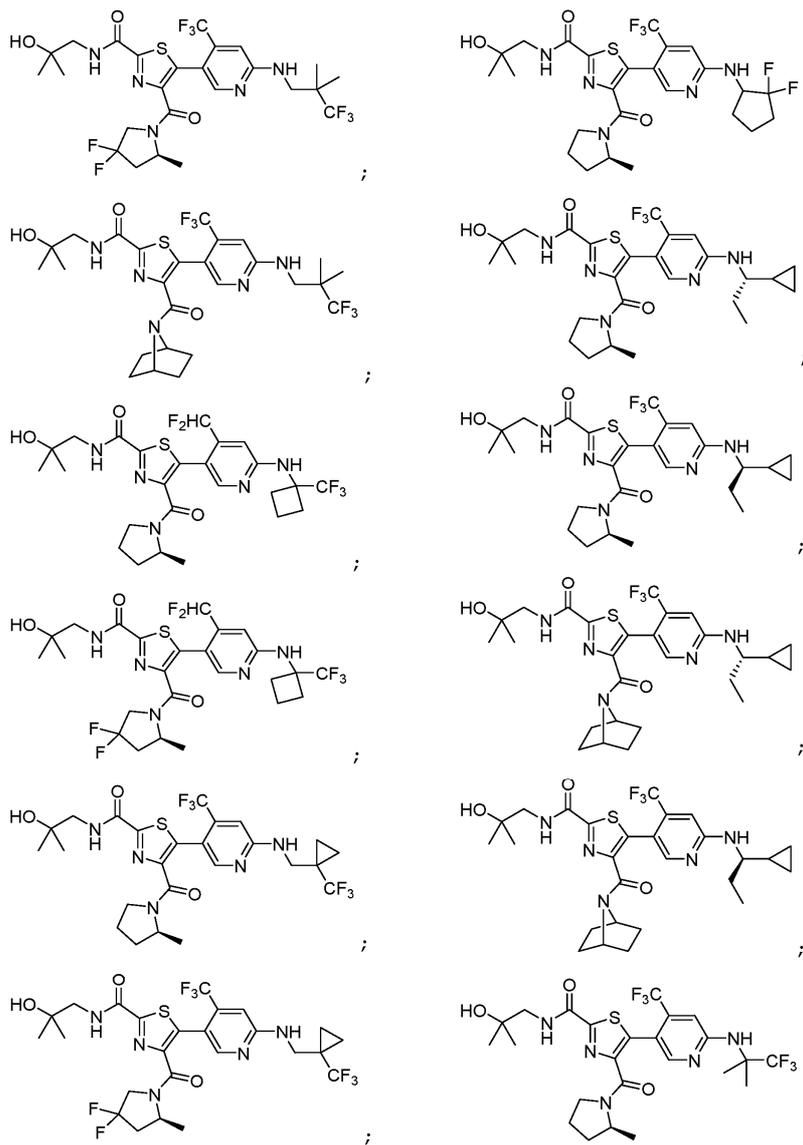


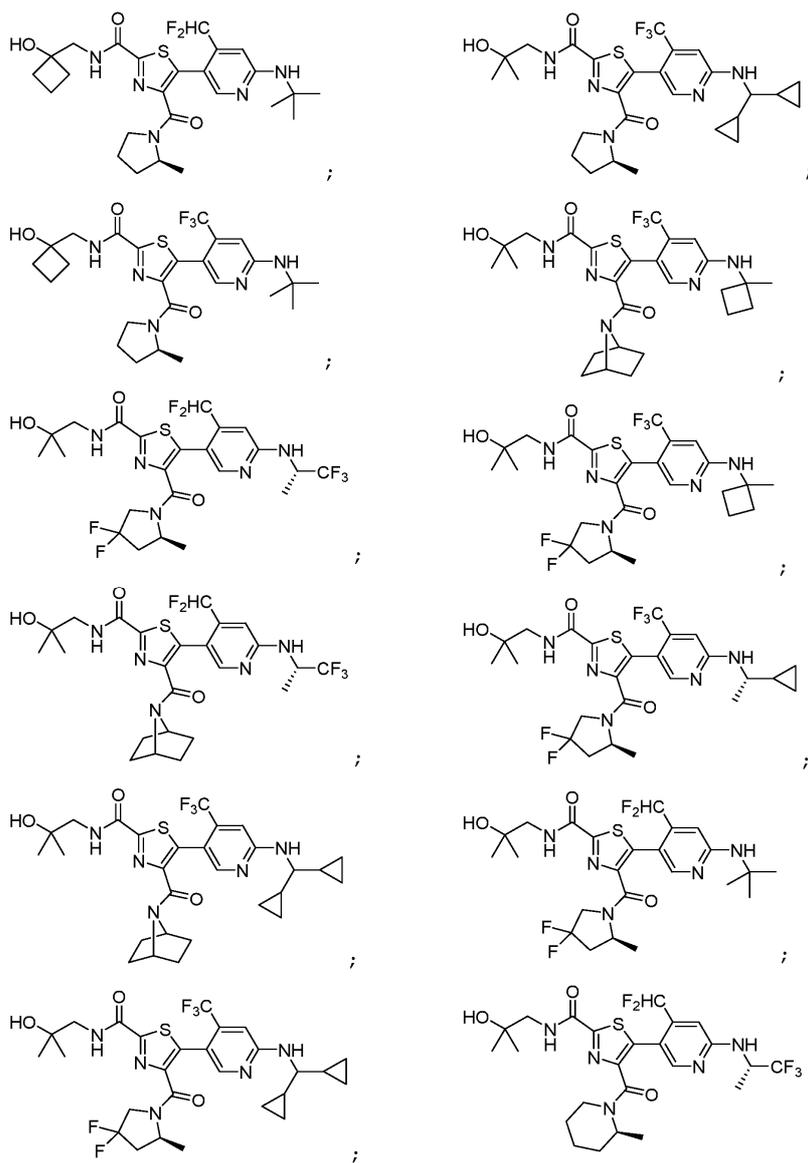


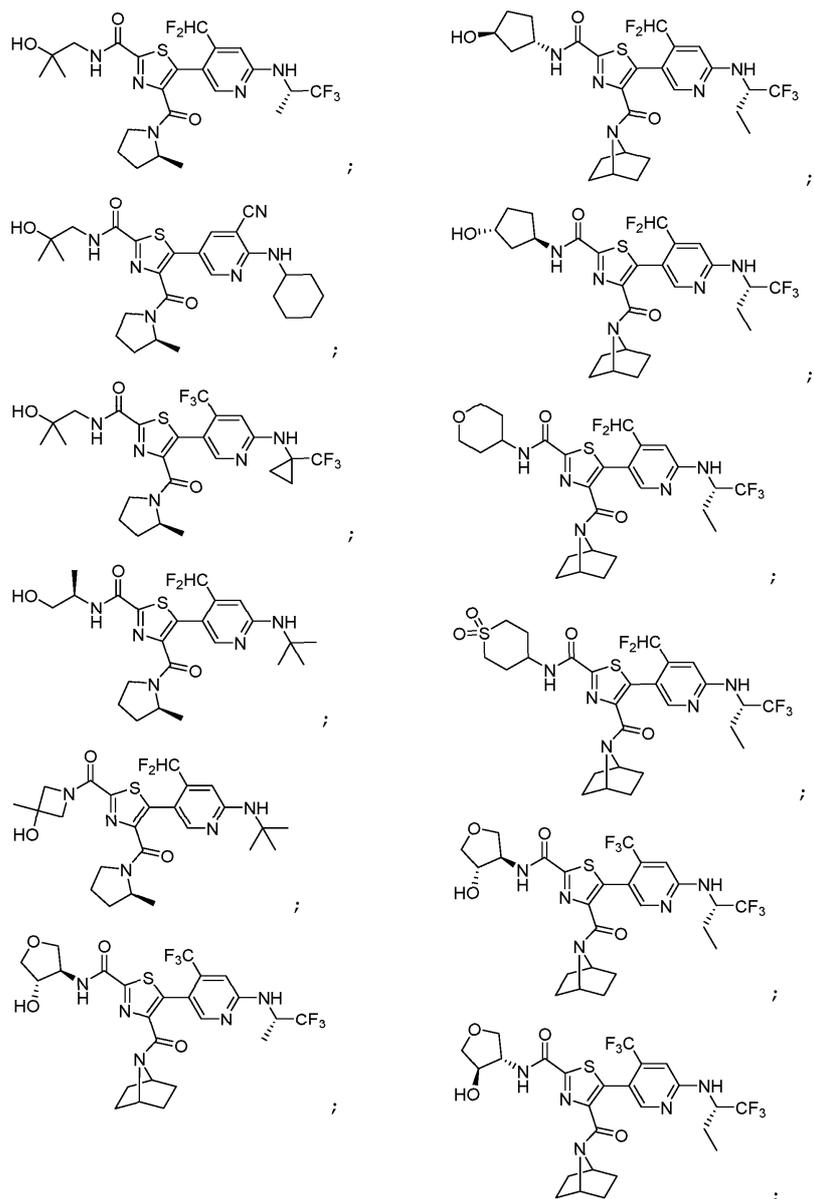


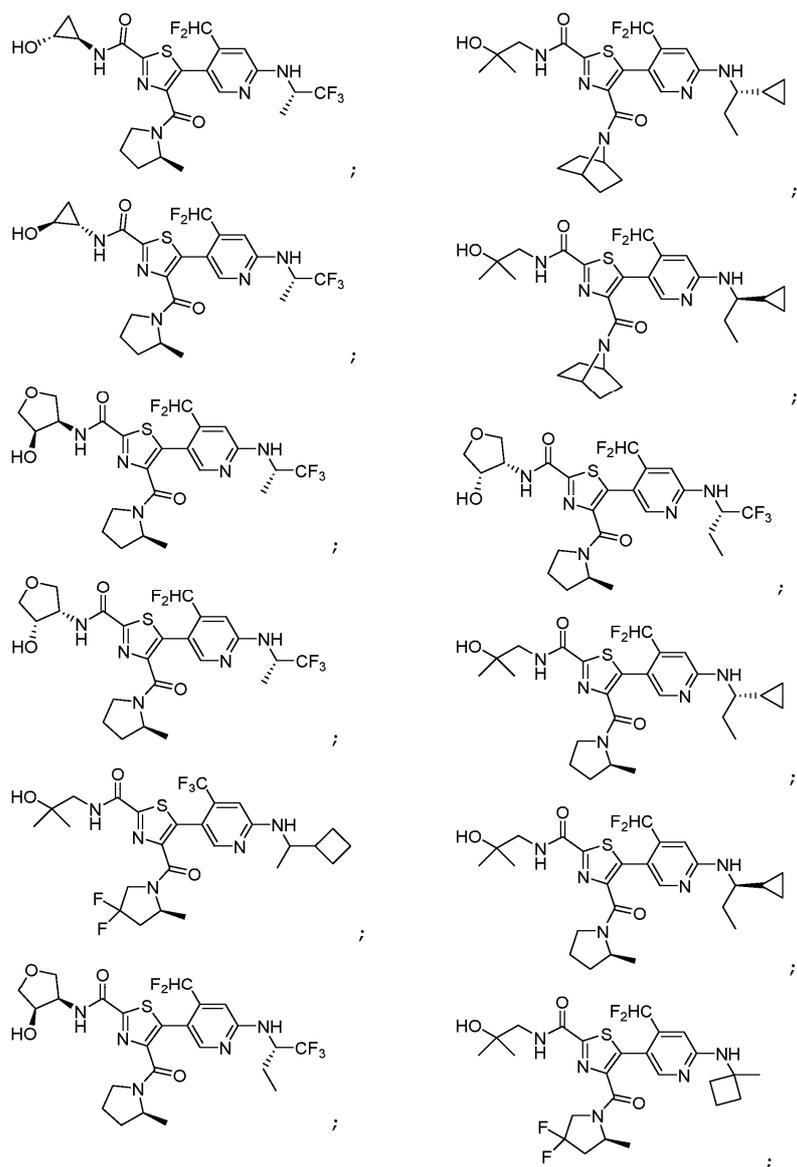


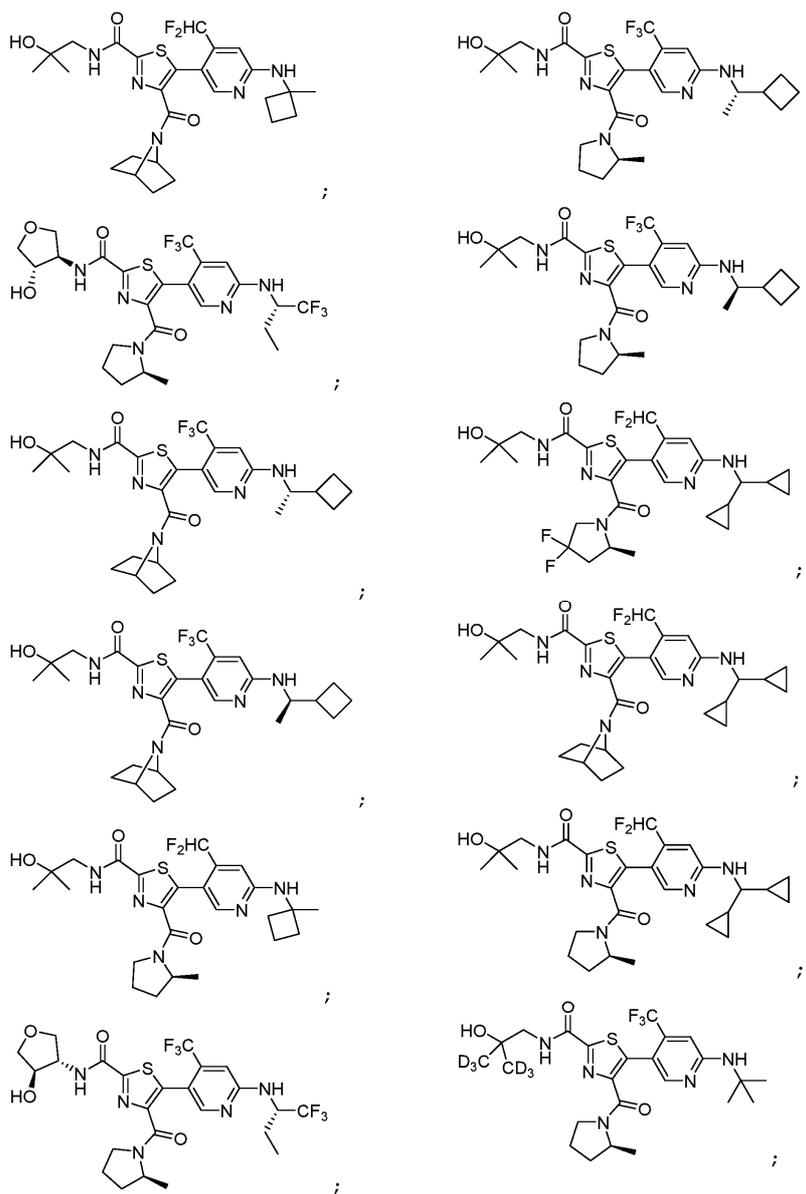


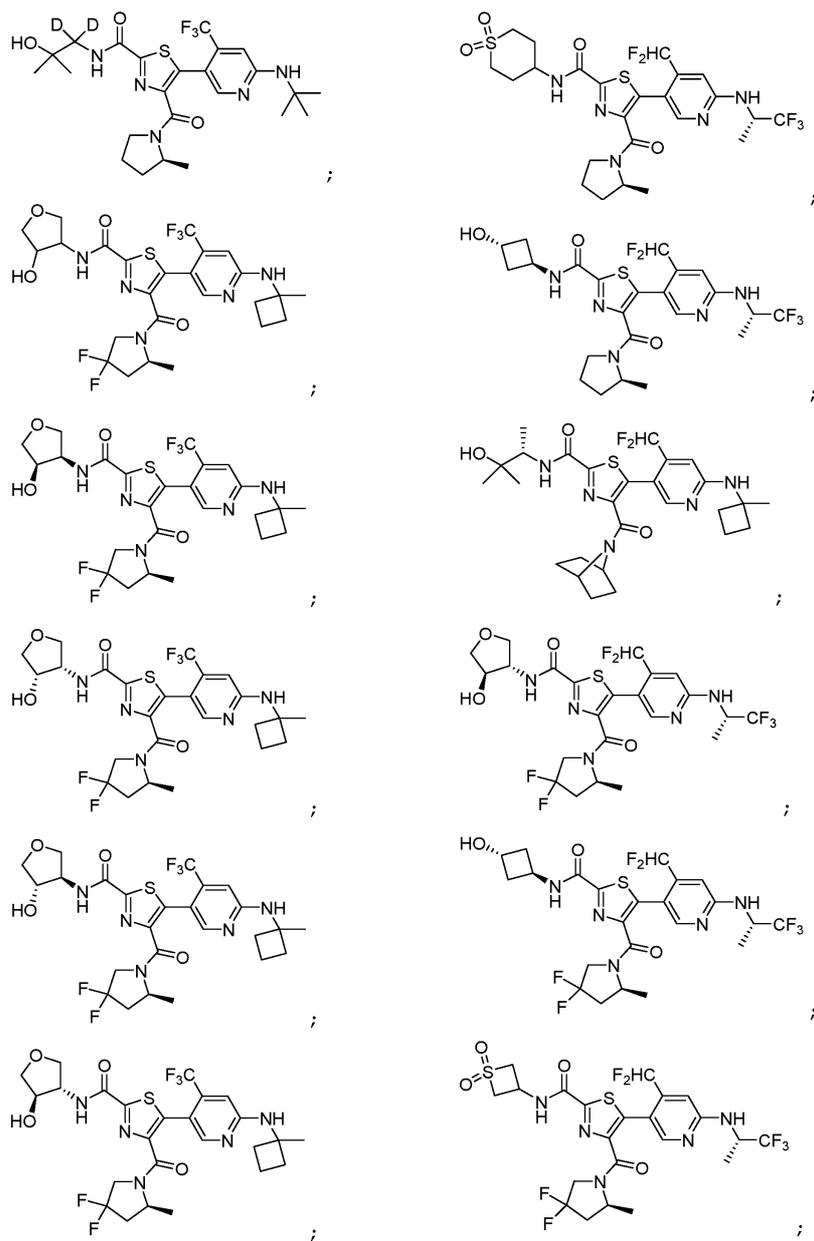


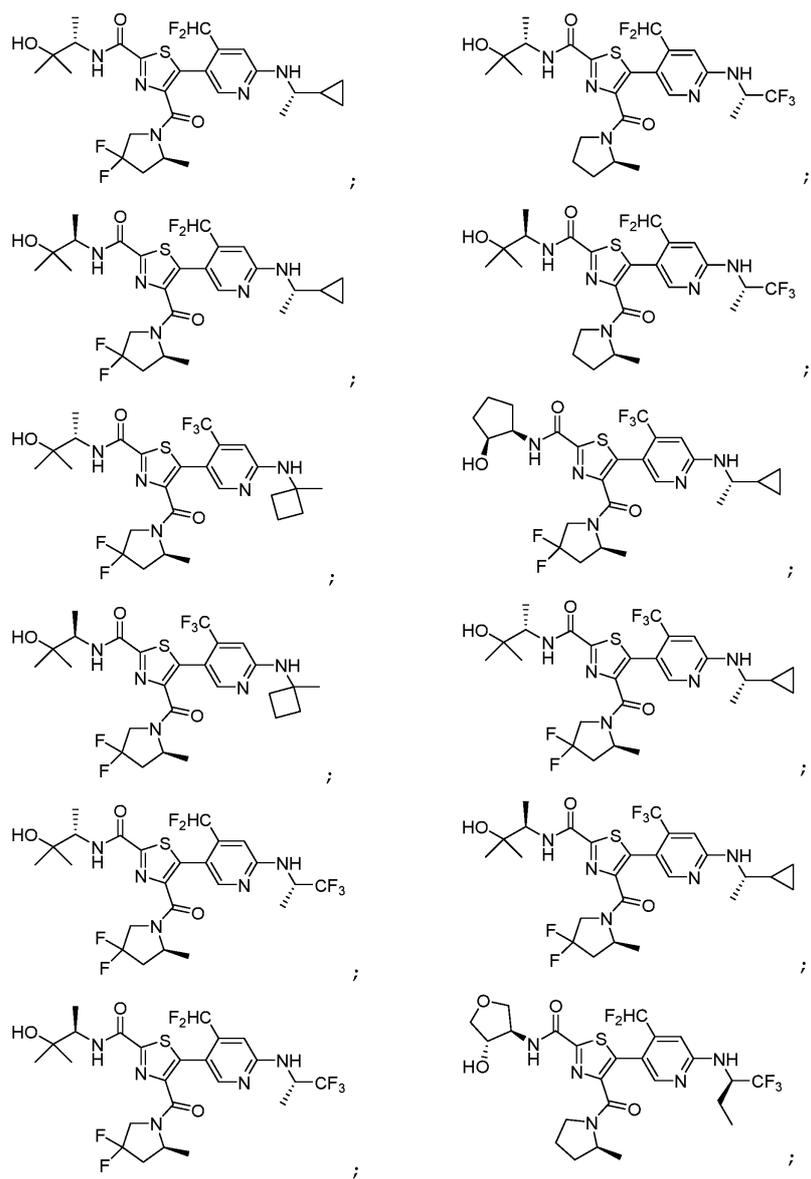


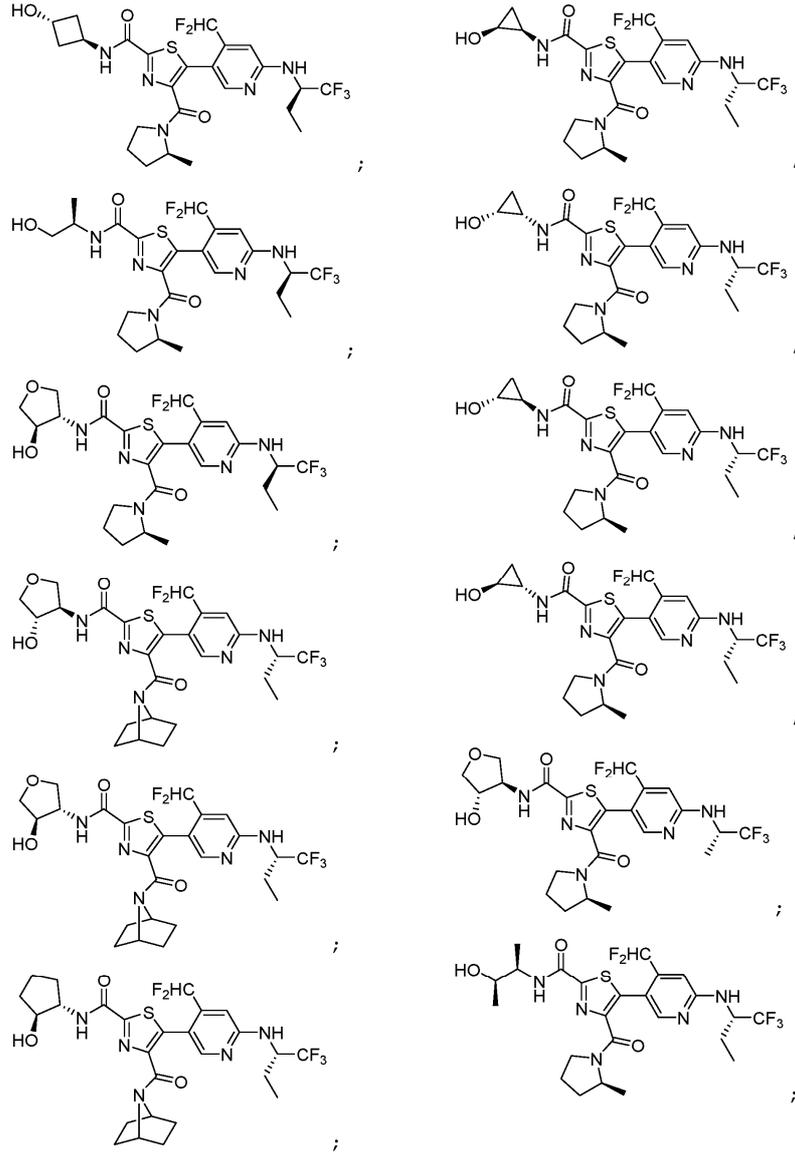


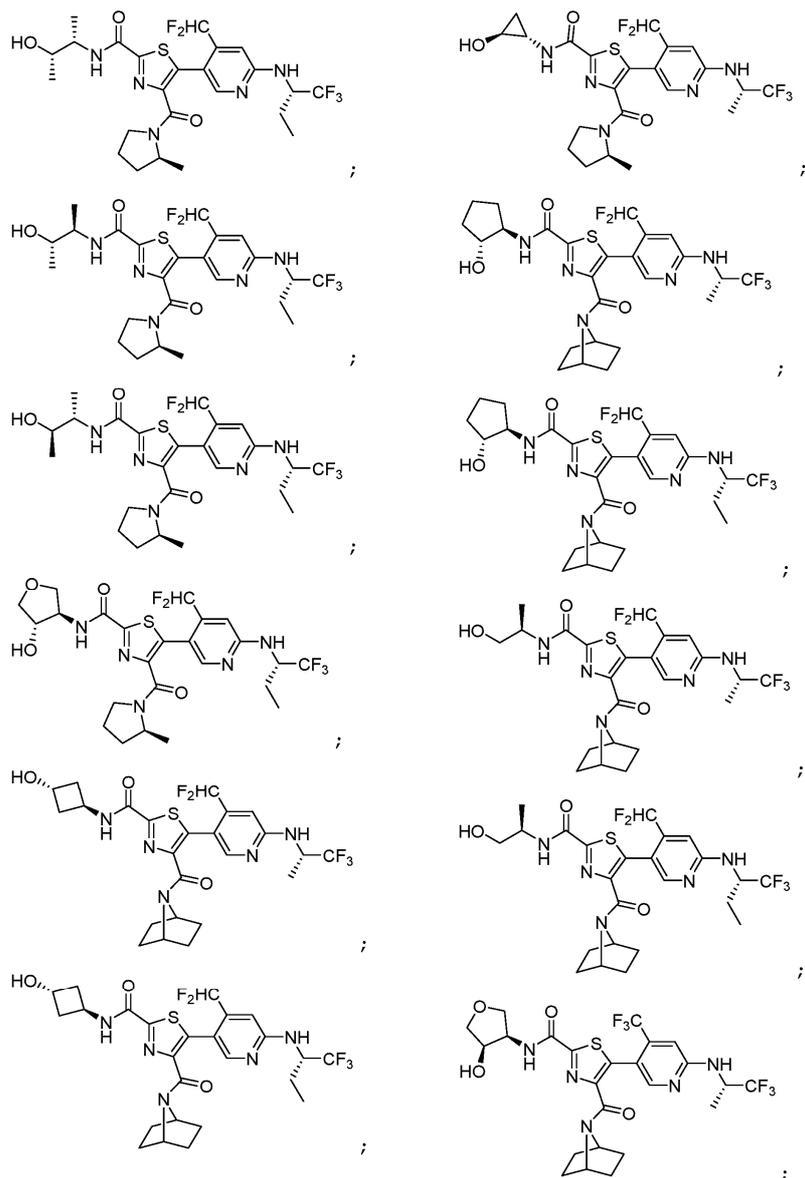


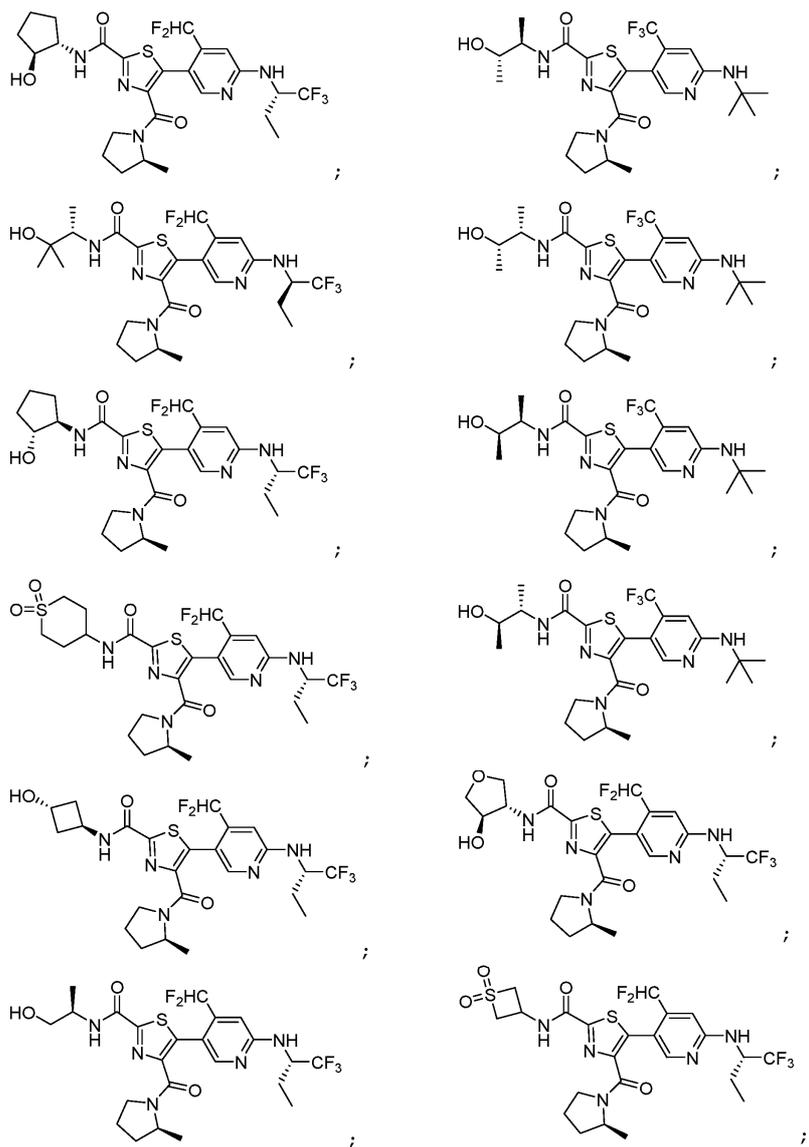


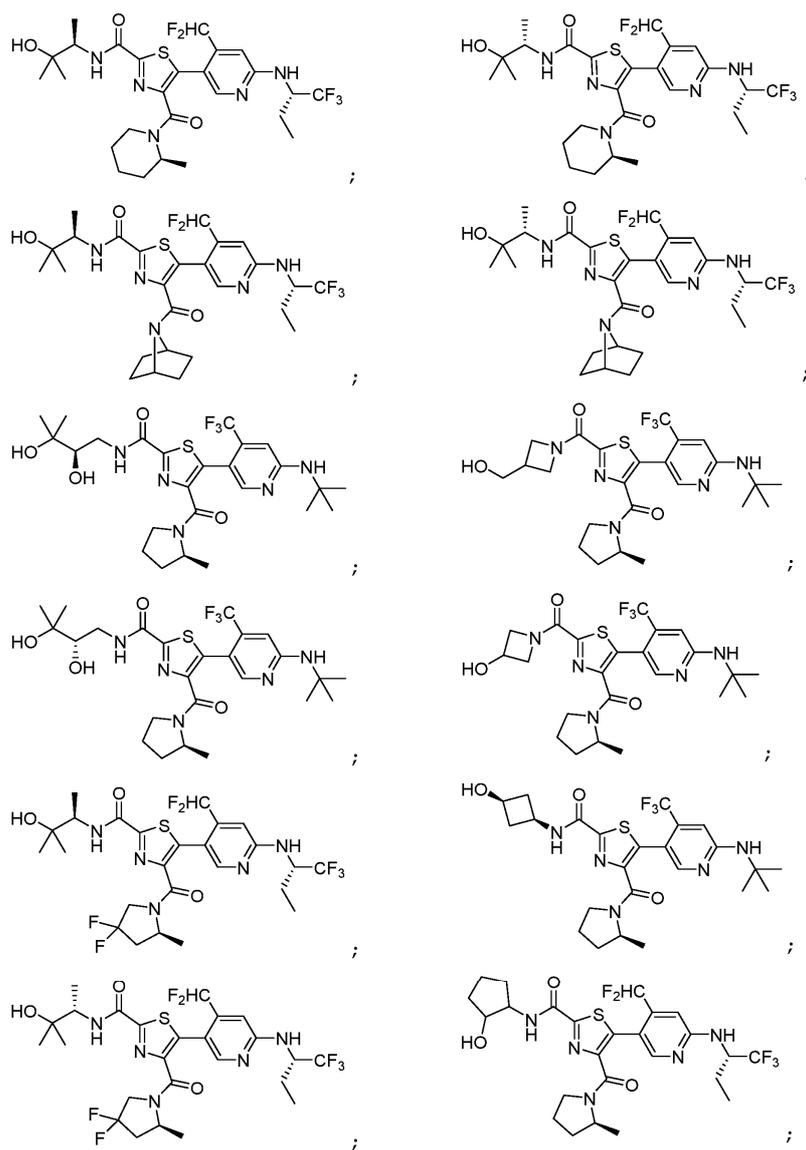


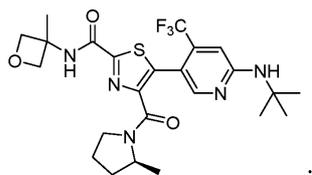








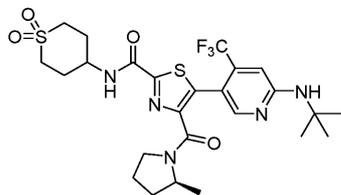




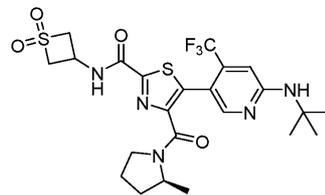
;



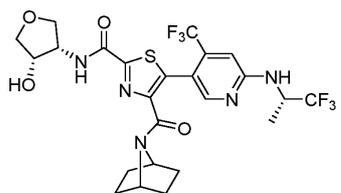
;



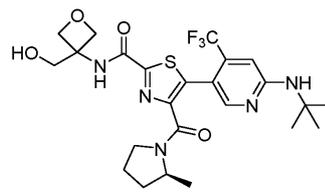
;



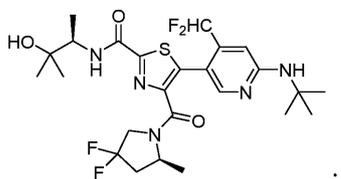
;



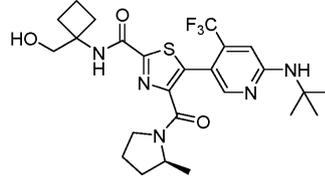
;



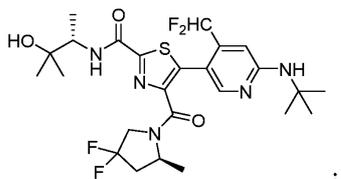
;



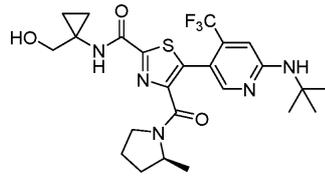
;



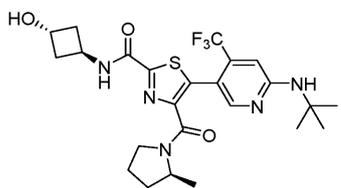
;



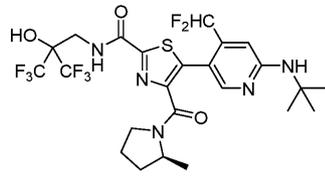
;



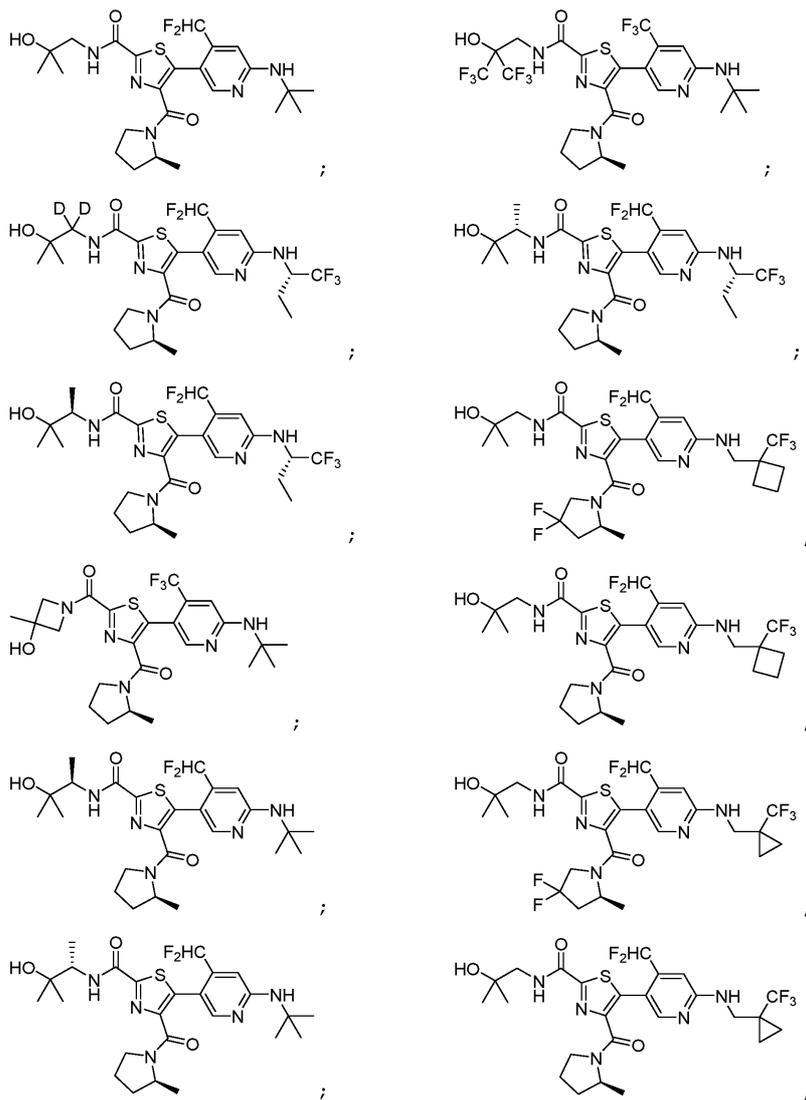
;

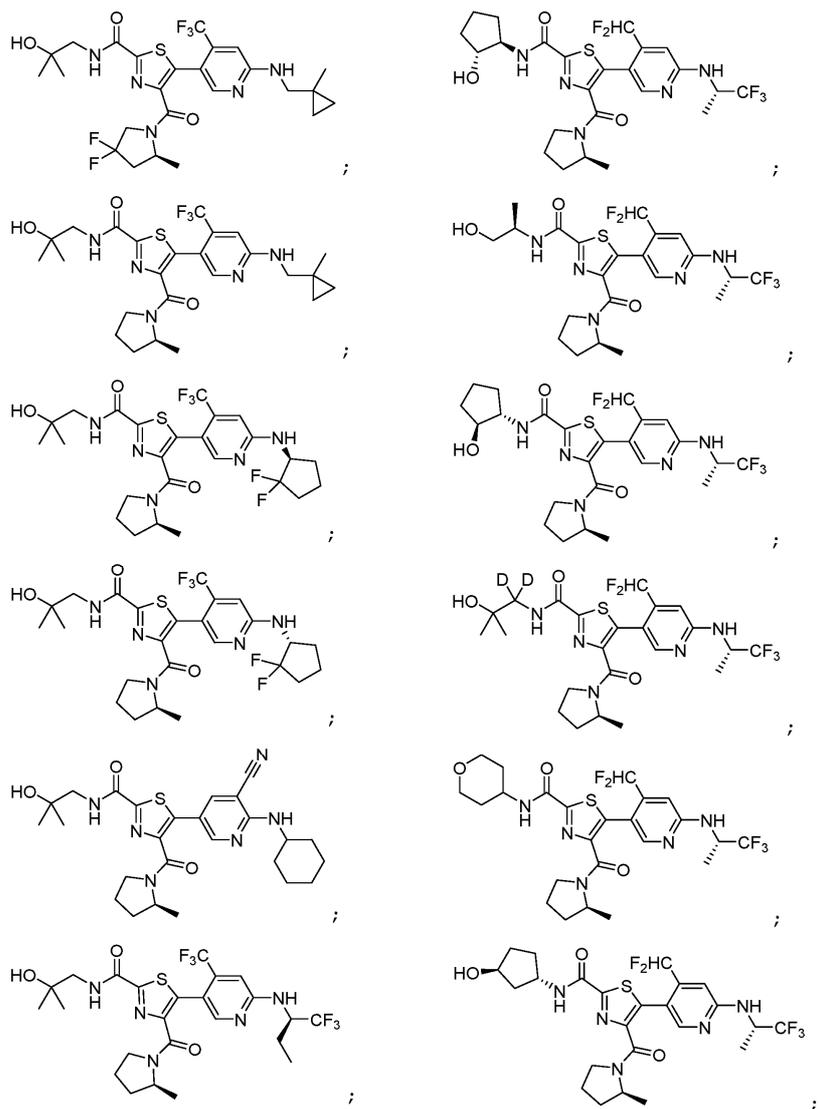


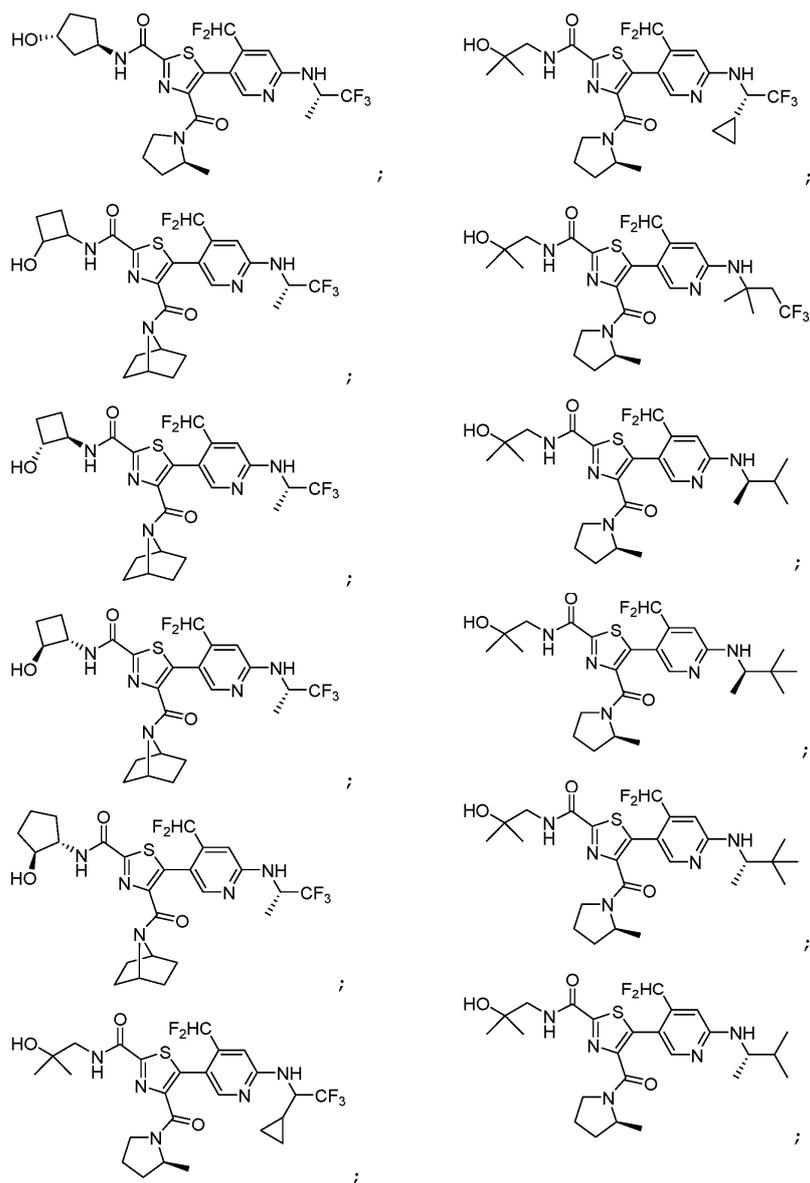
;

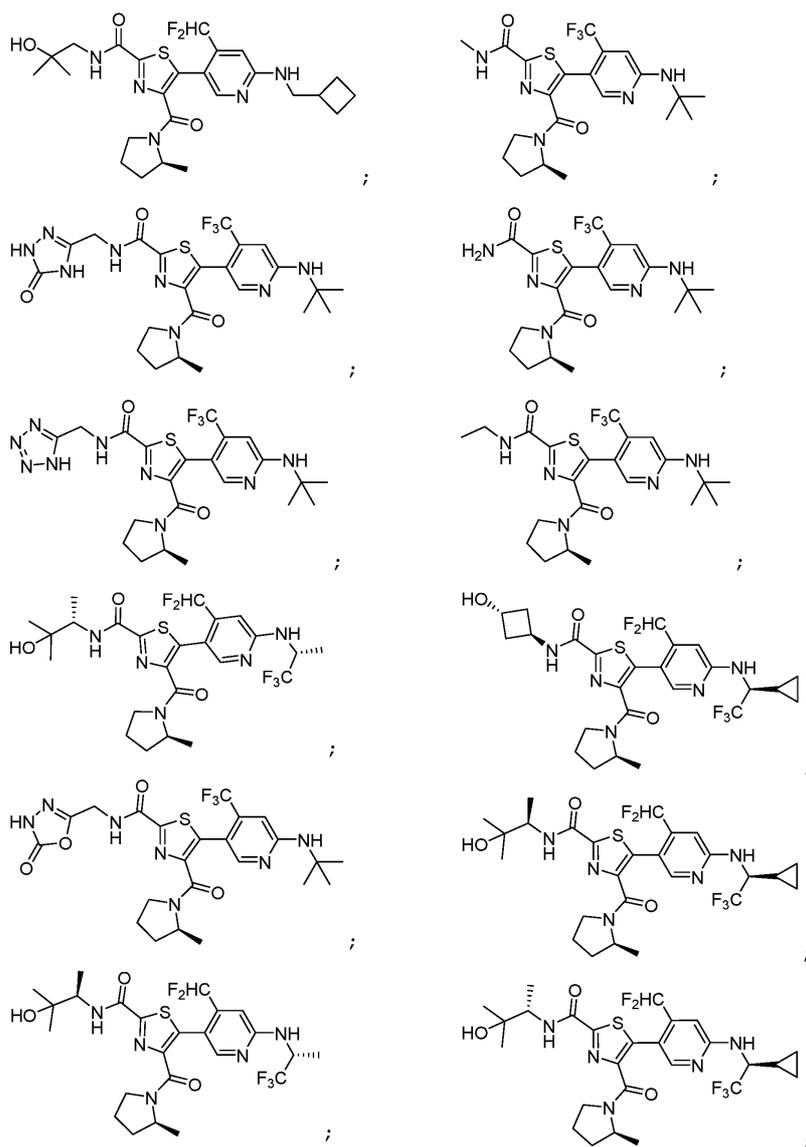


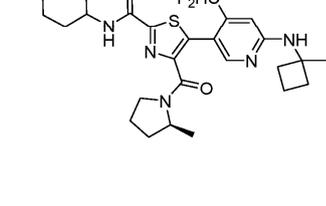
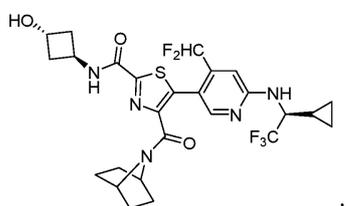
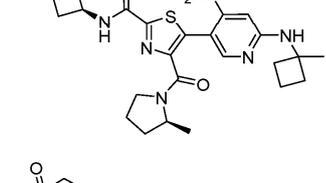
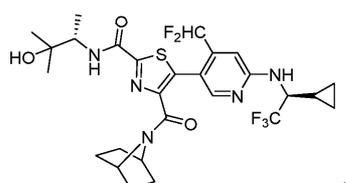
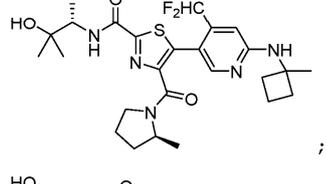
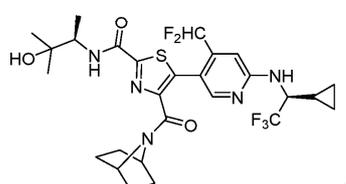
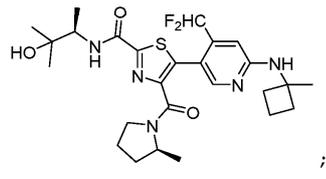
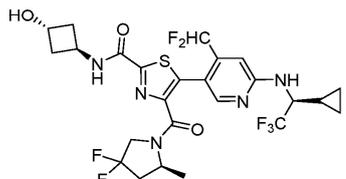
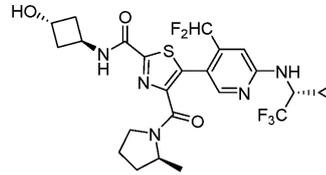
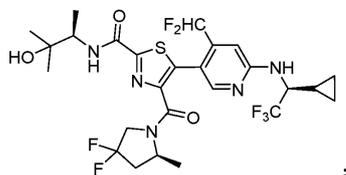
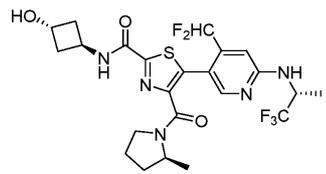
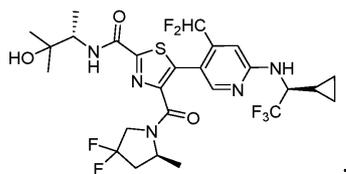
;

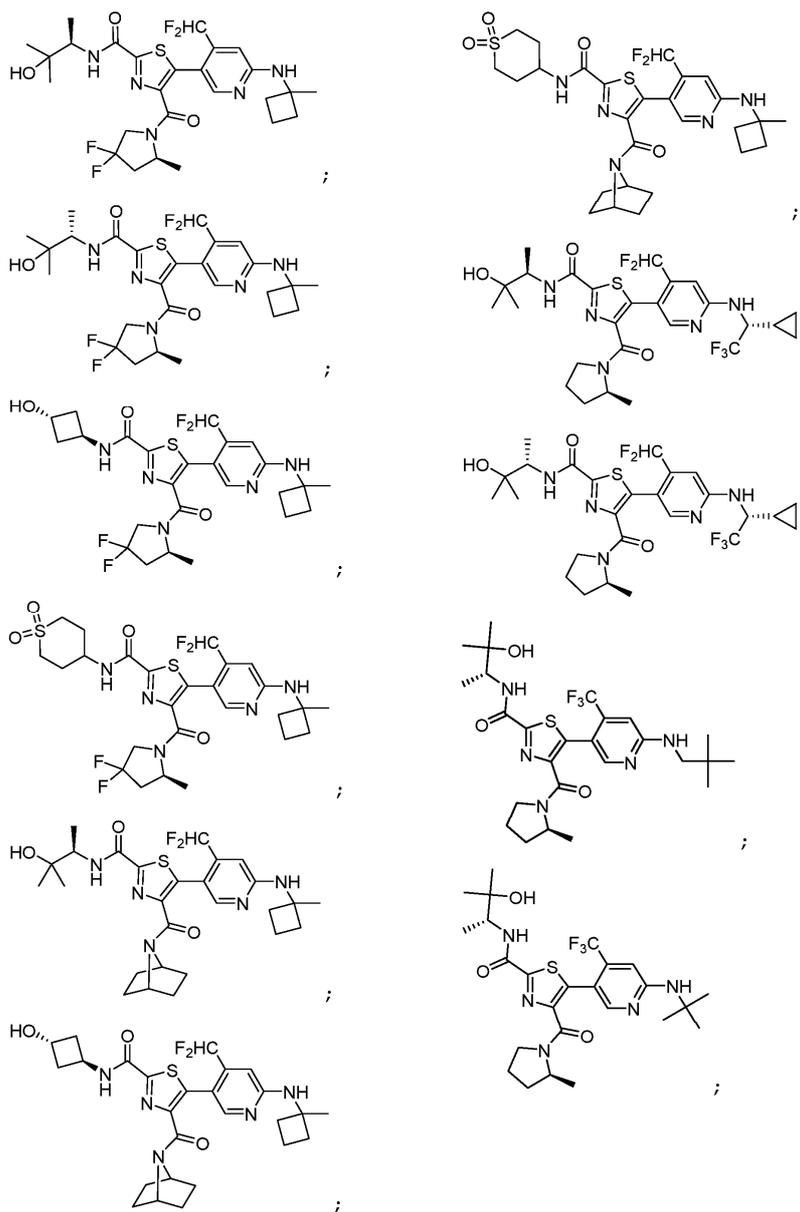


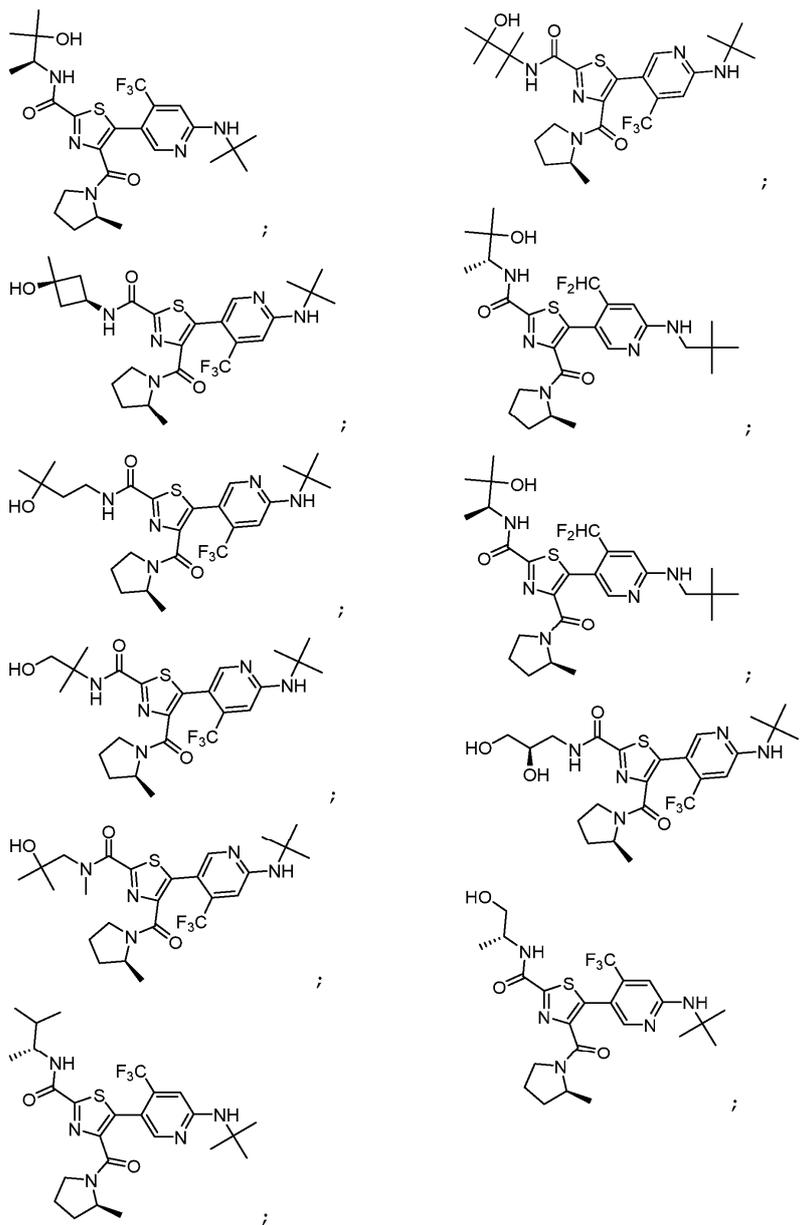


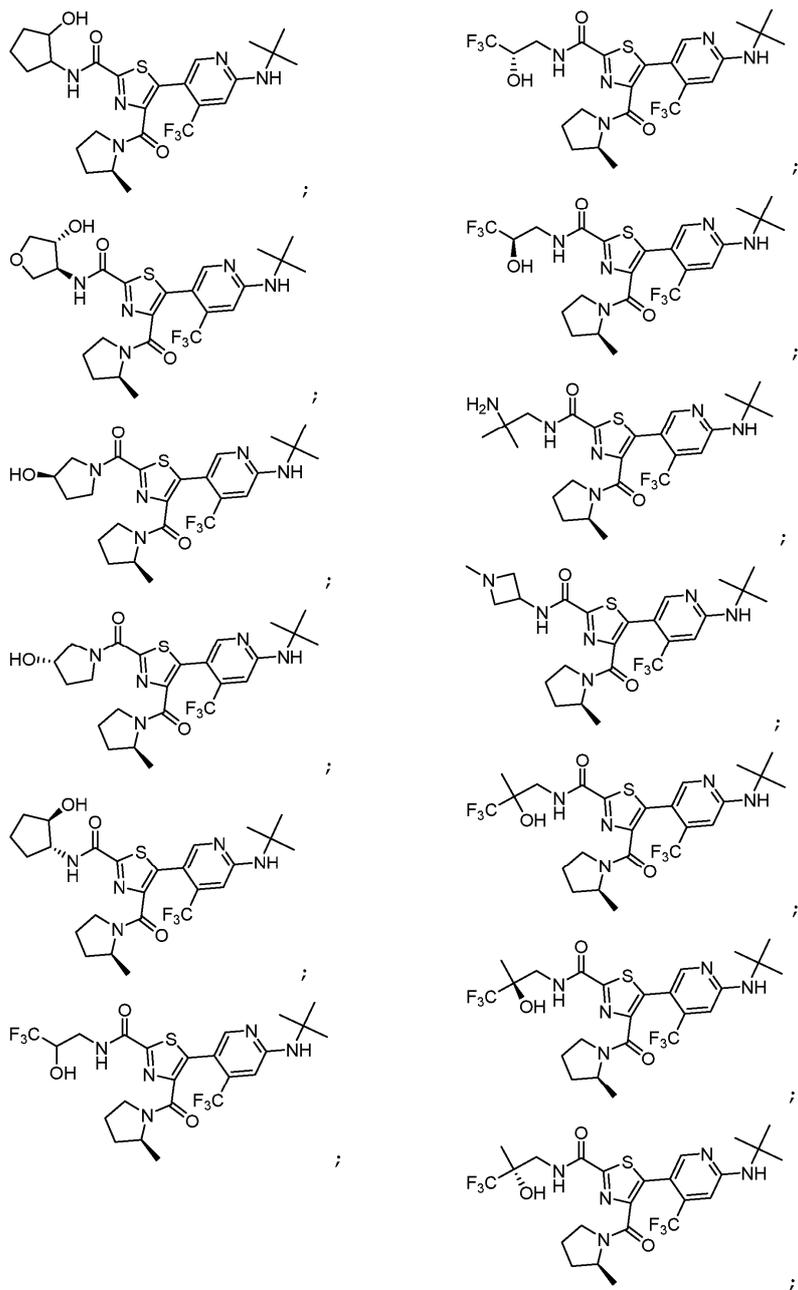


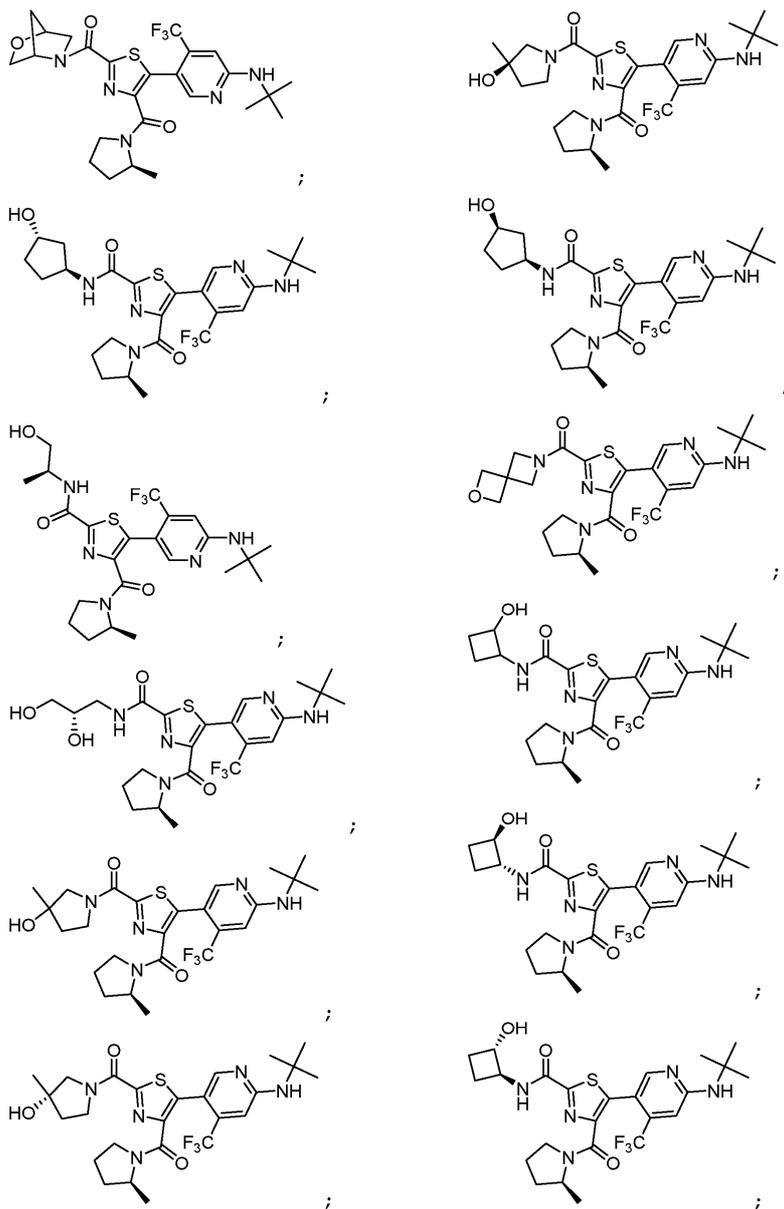


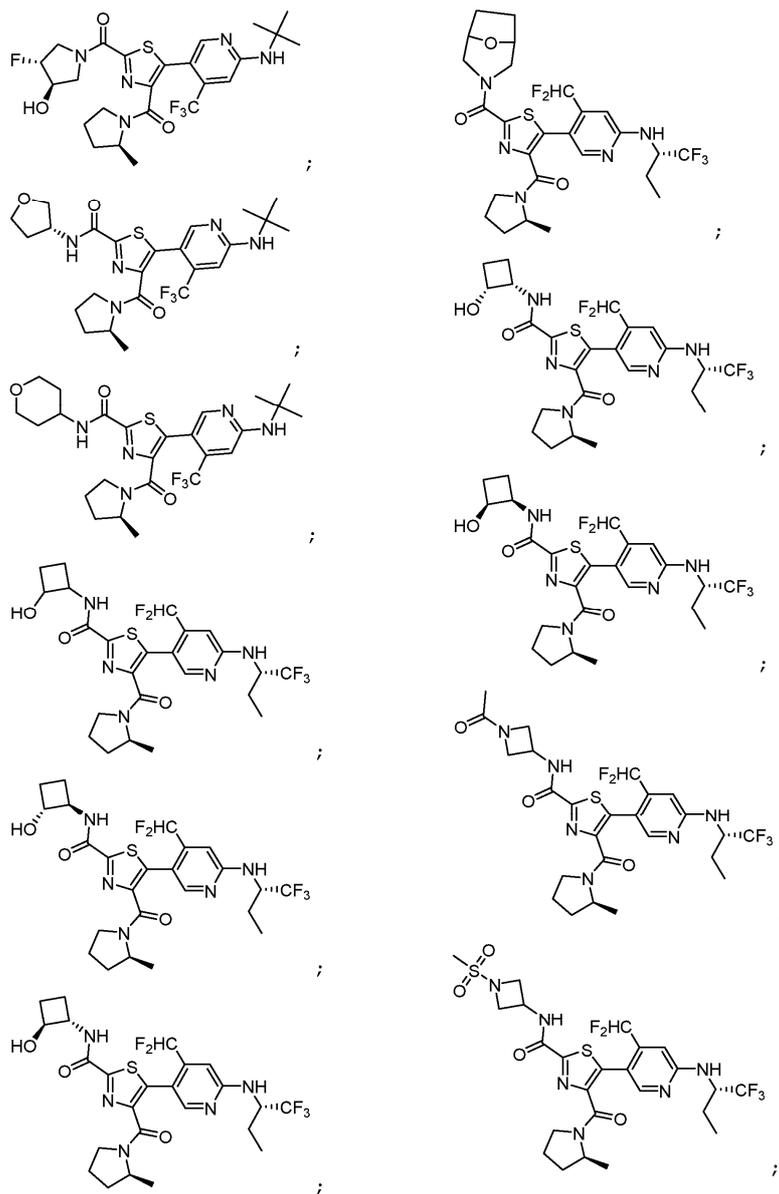


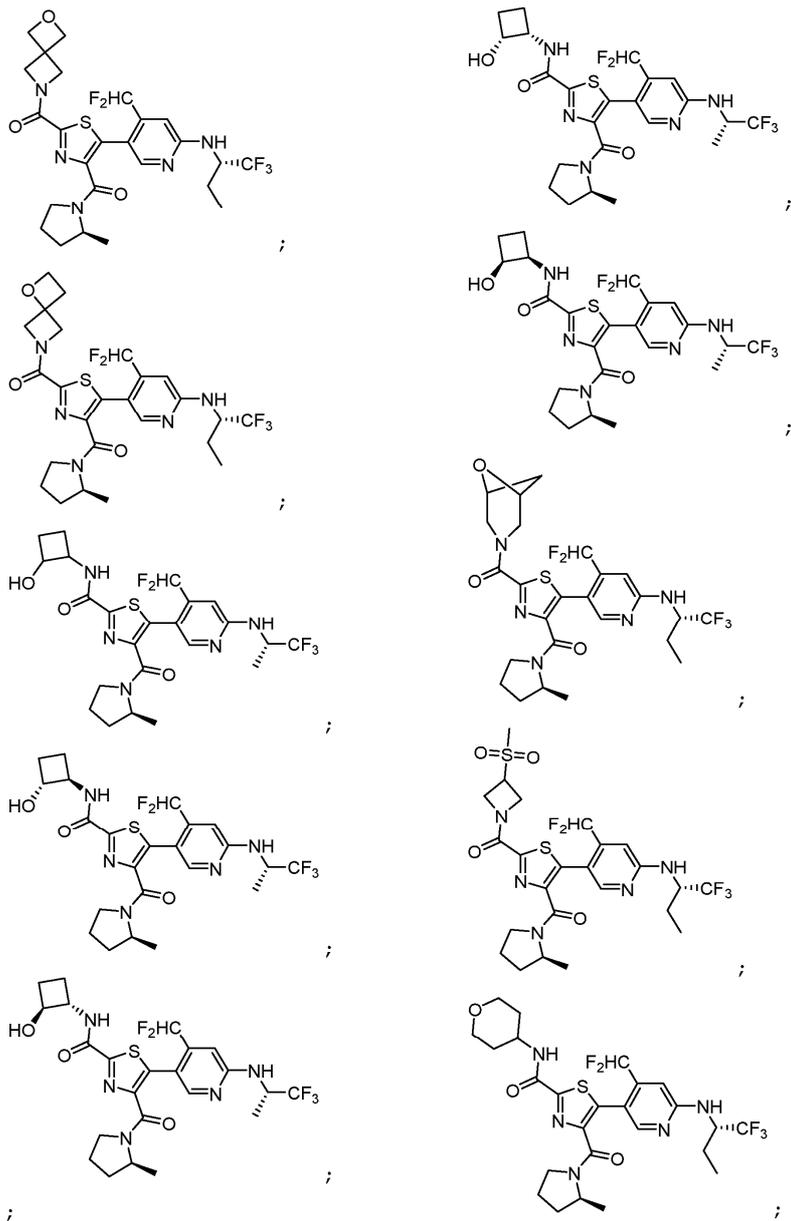


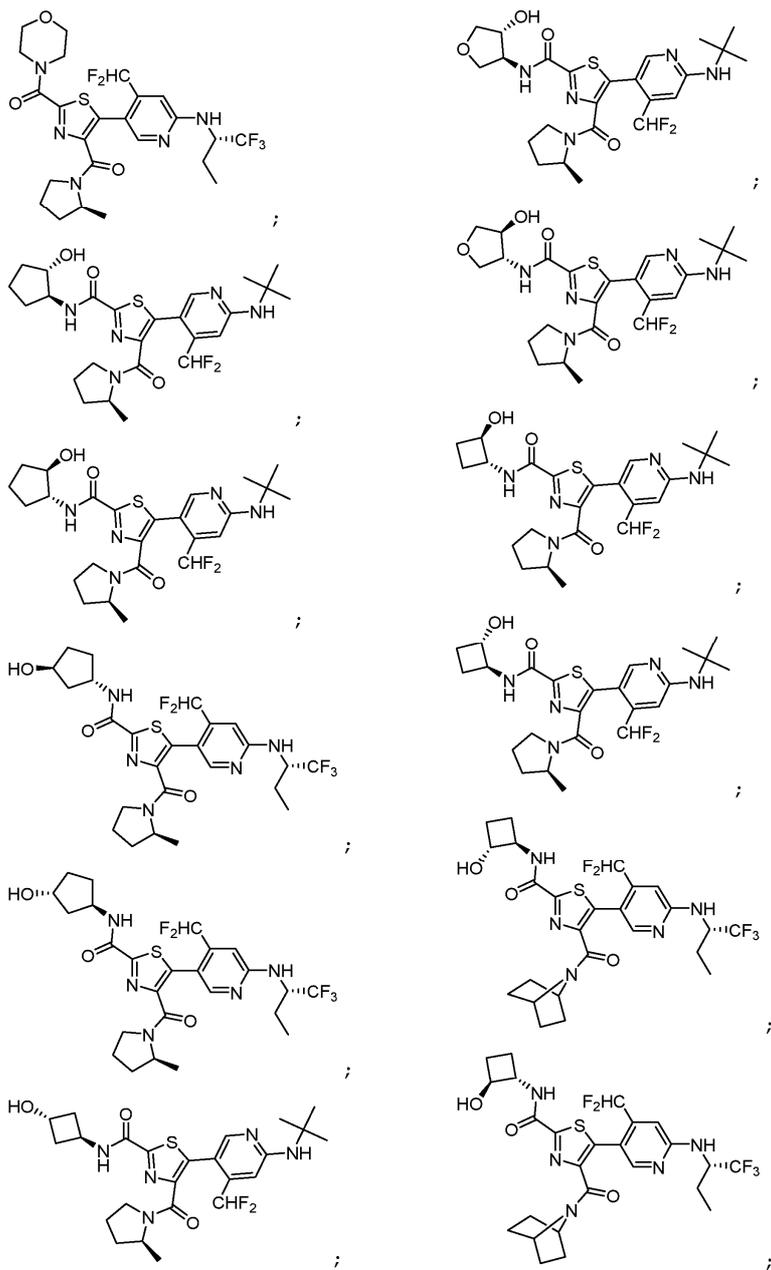


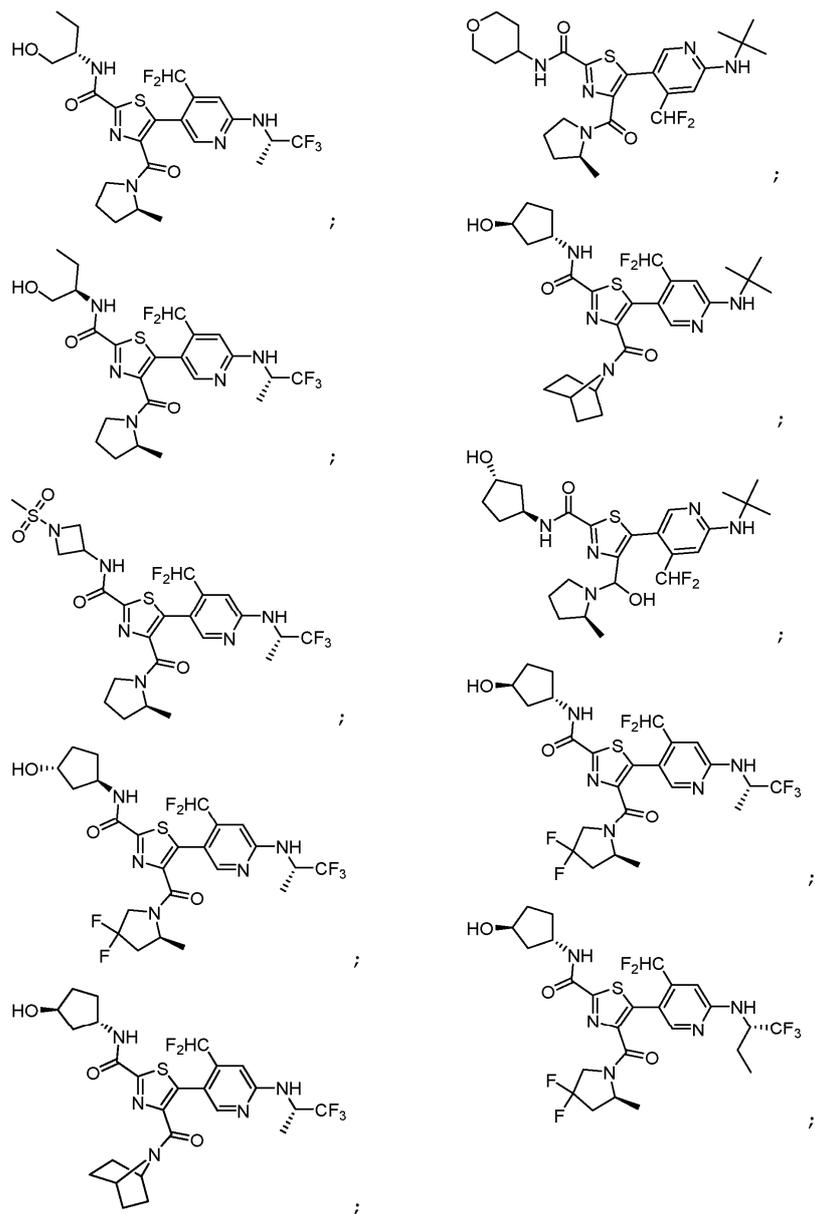


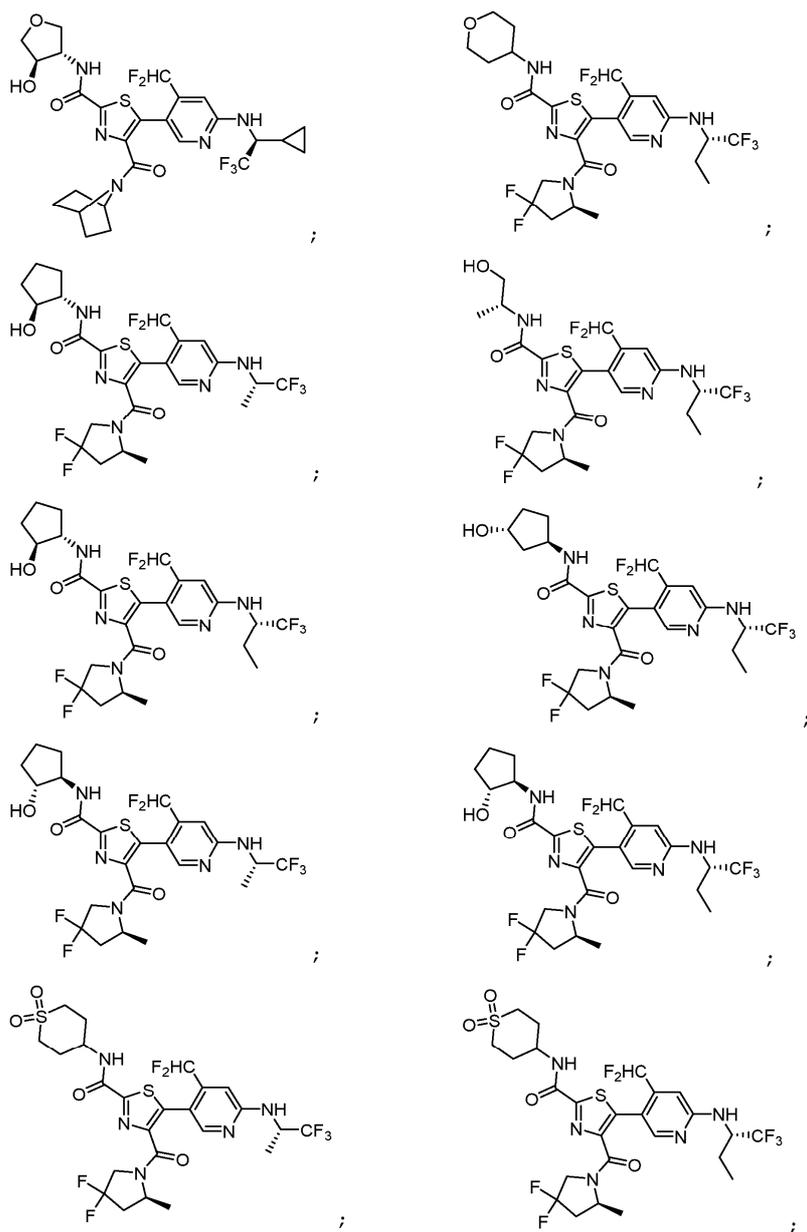


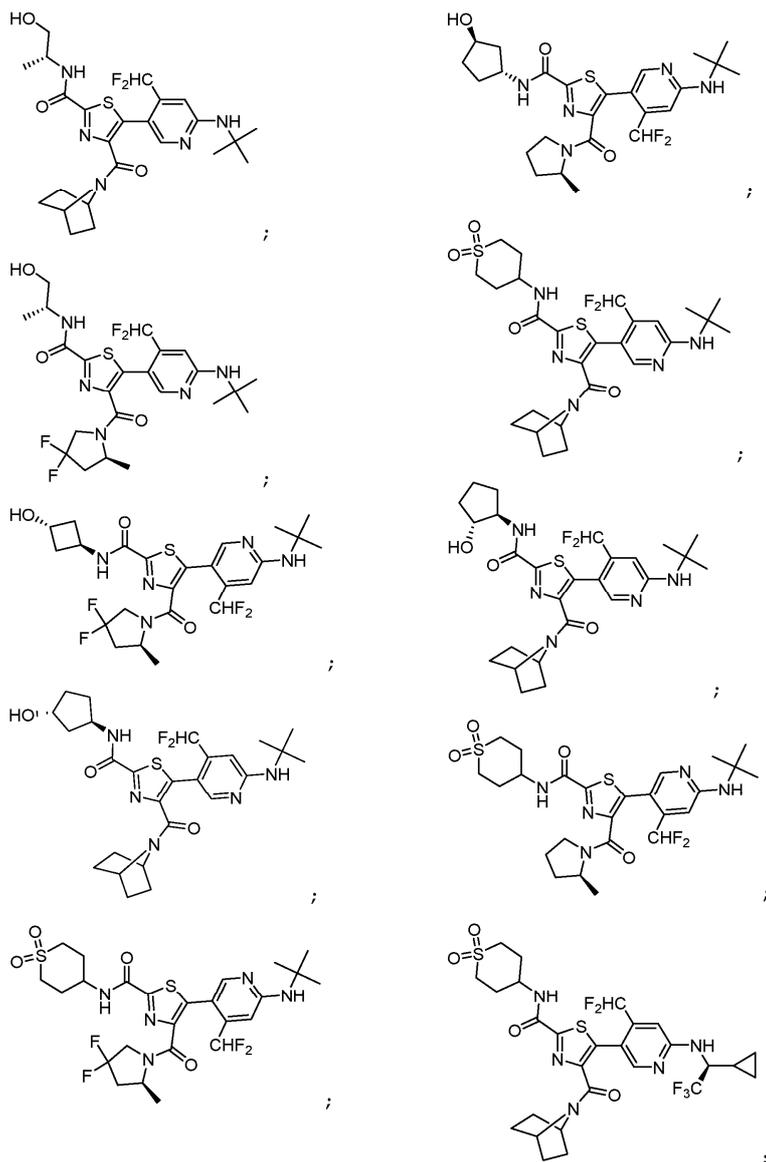


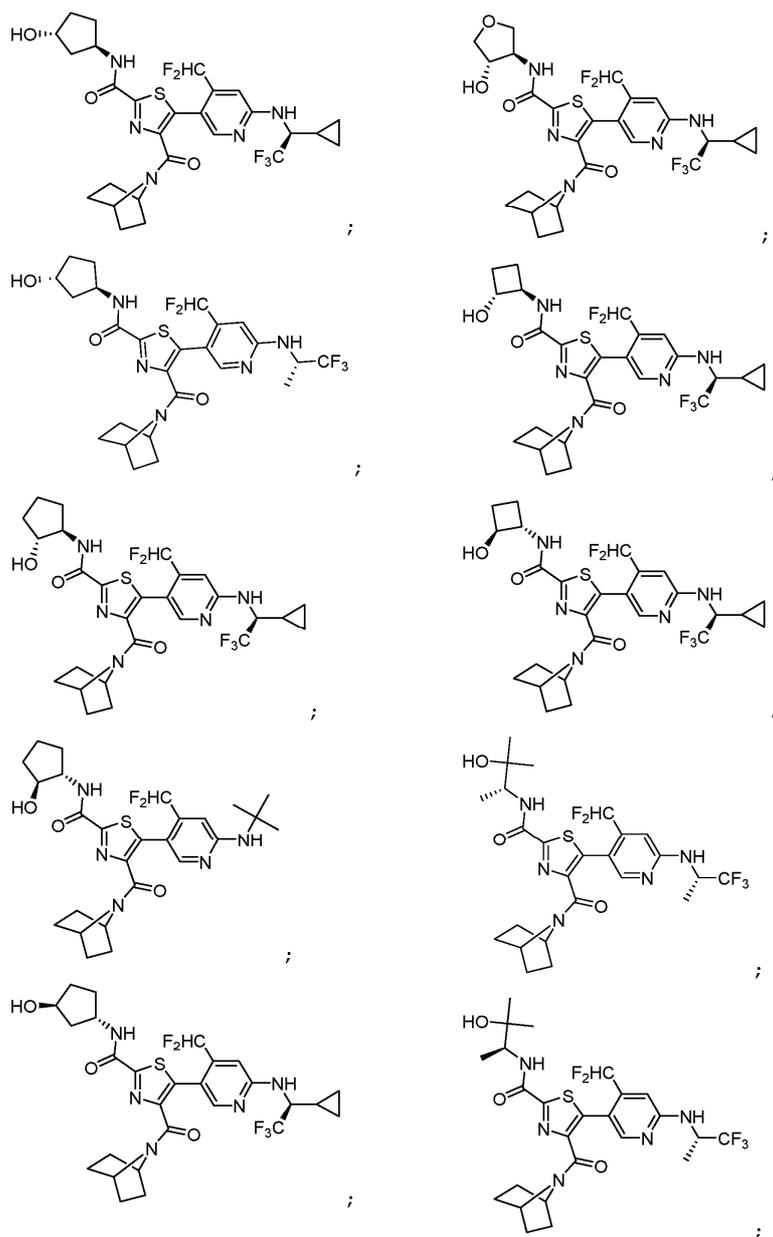


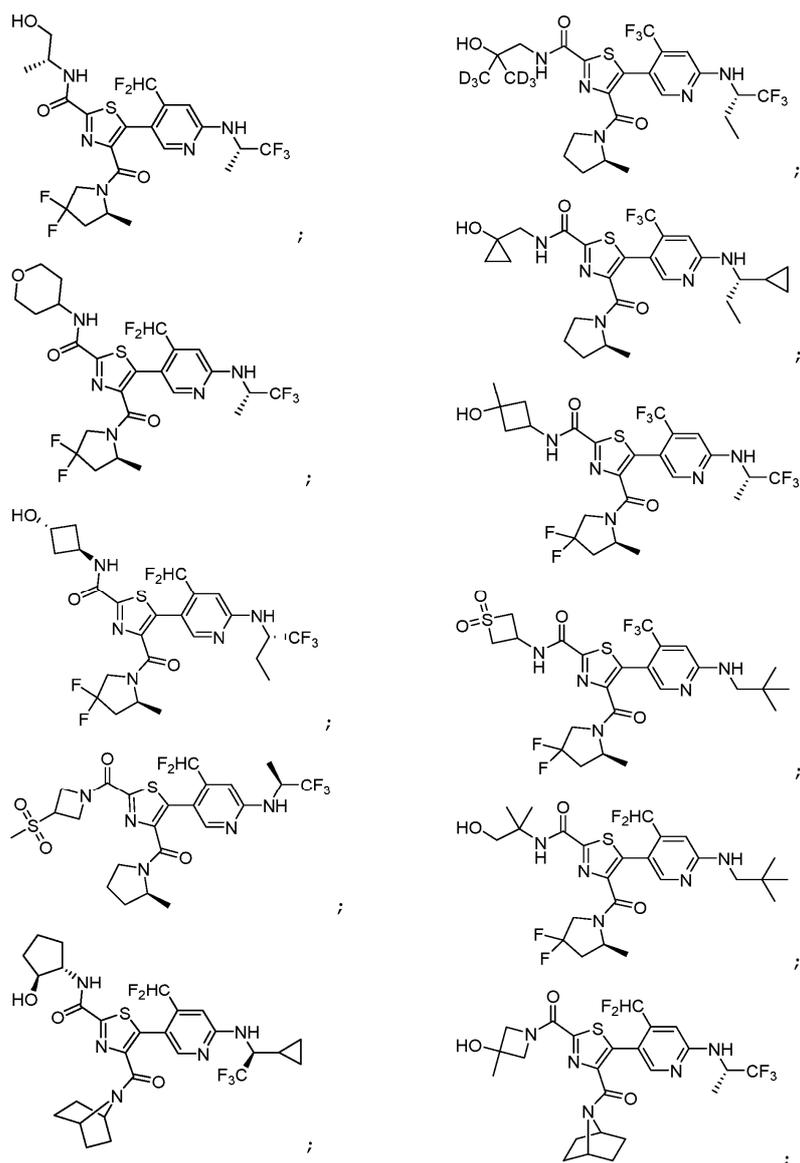




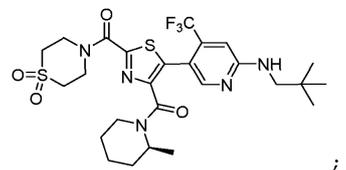
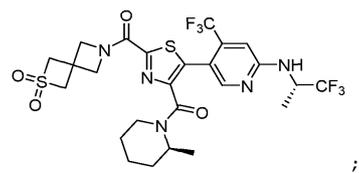
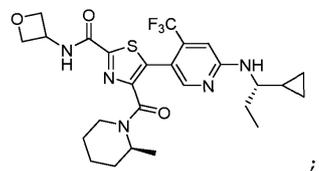
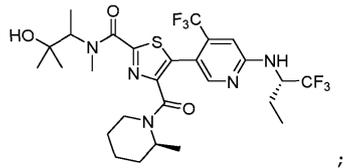
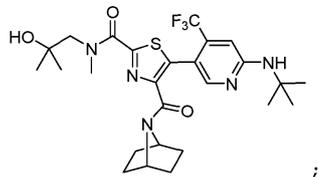
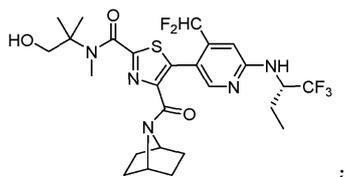






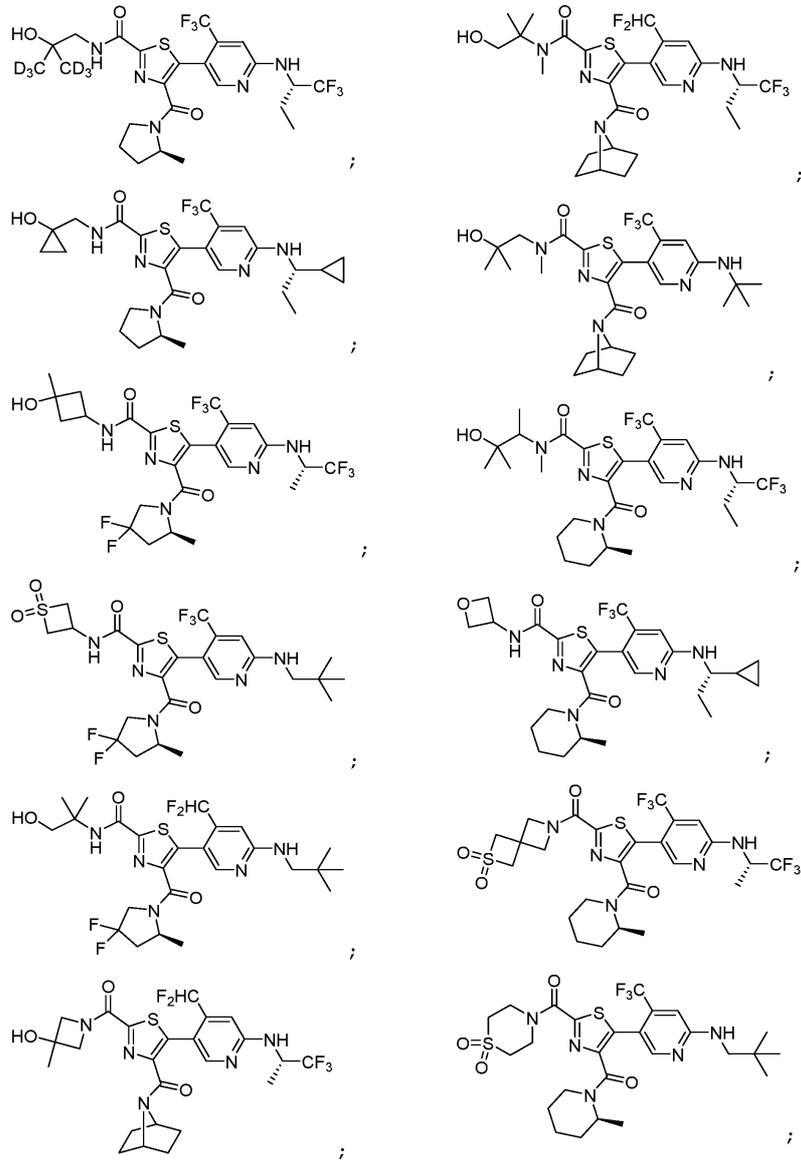


036318



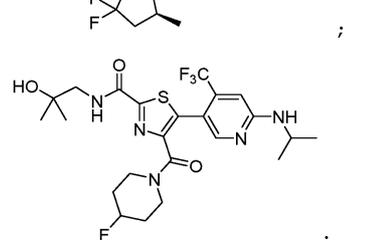
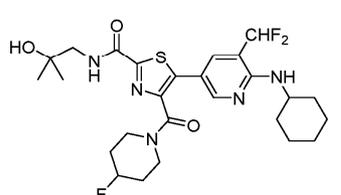
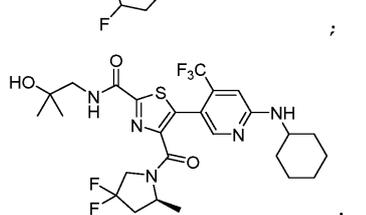
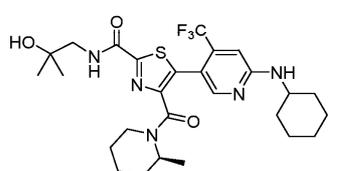
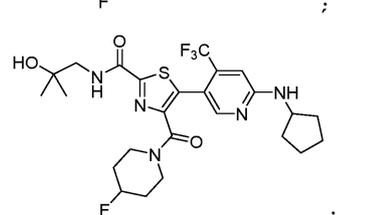
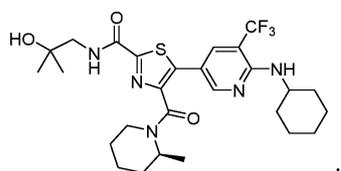
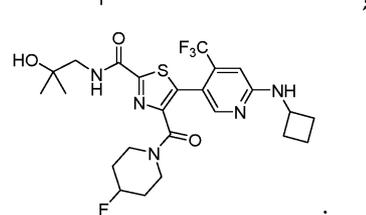
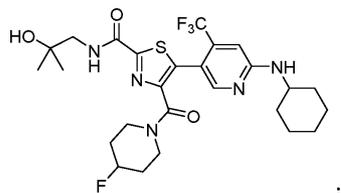
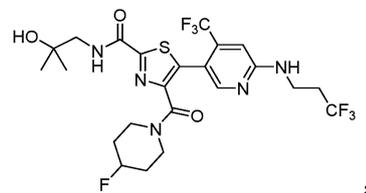
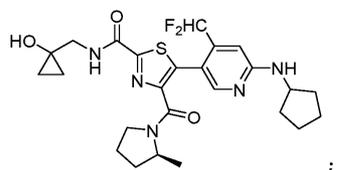
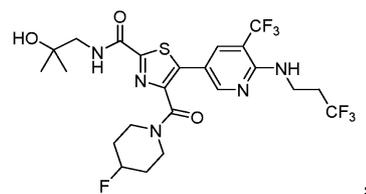
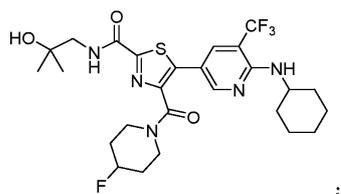
и его фармацевтически приемлемые соли.

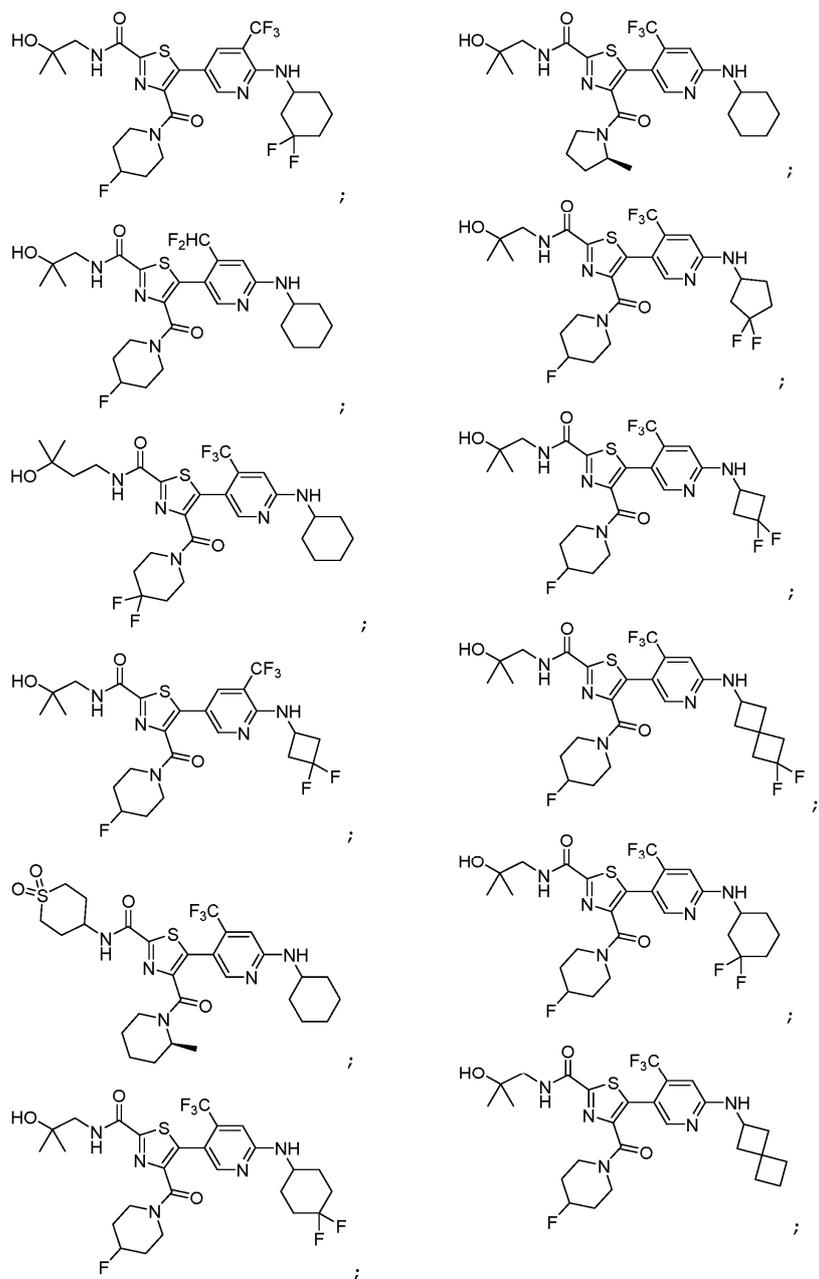
Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из

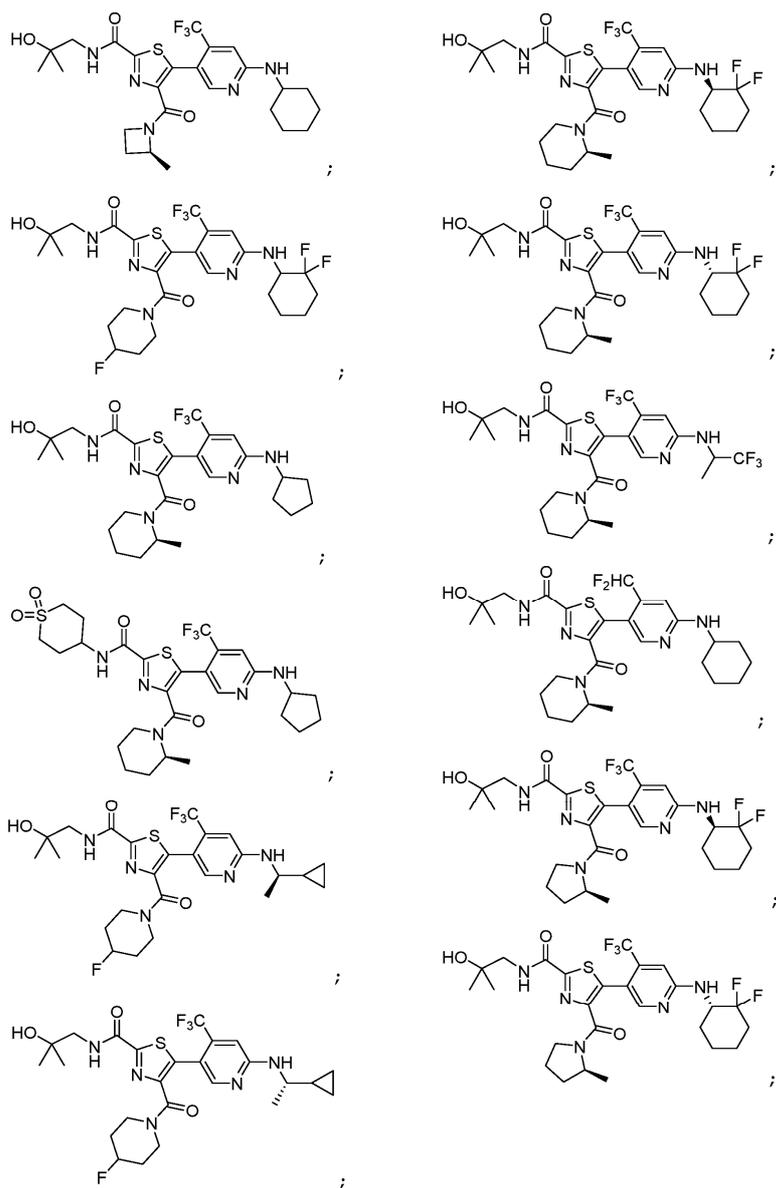


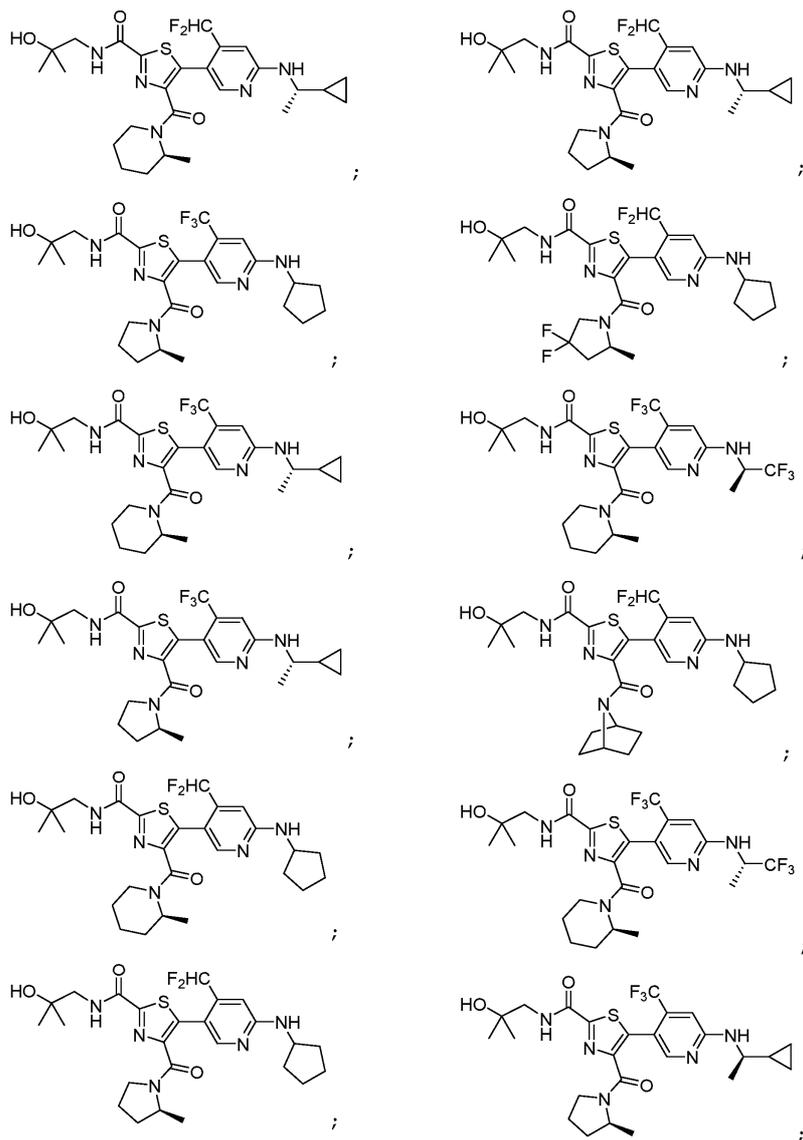
и его фармацевтически приемлемые соли.

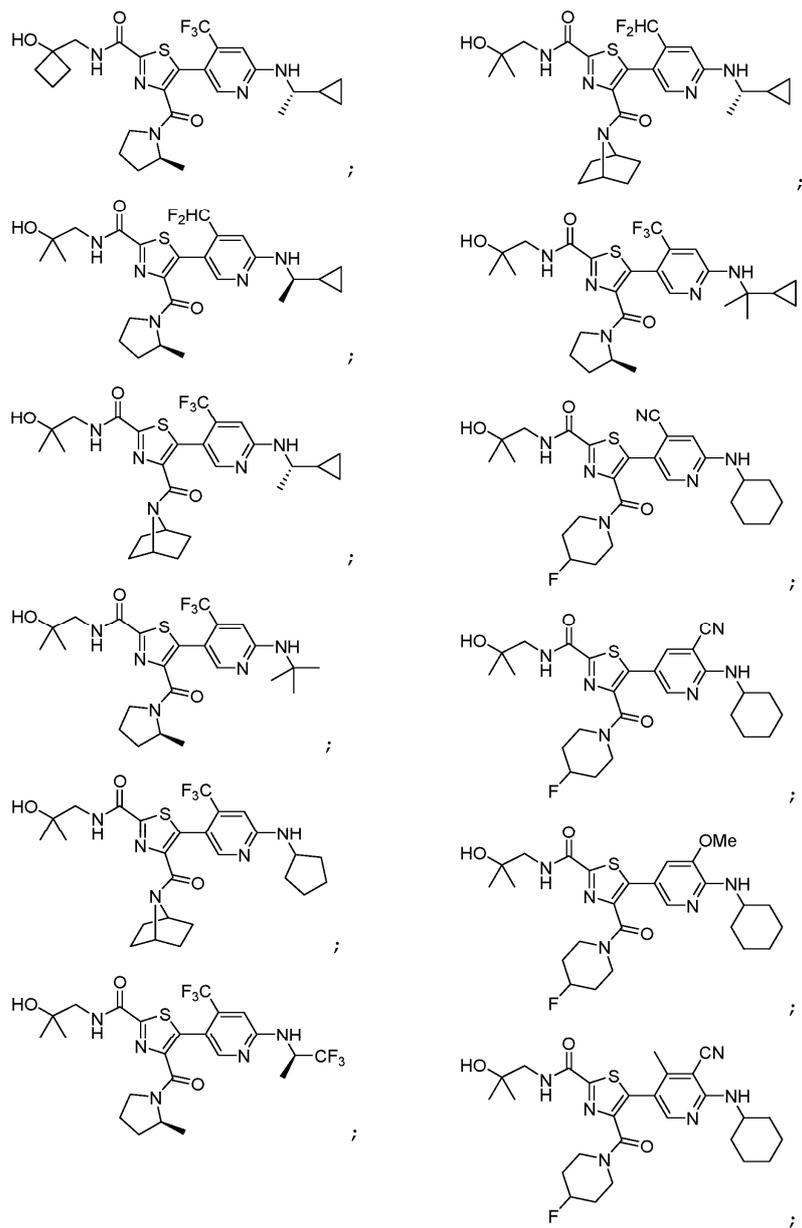
Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из

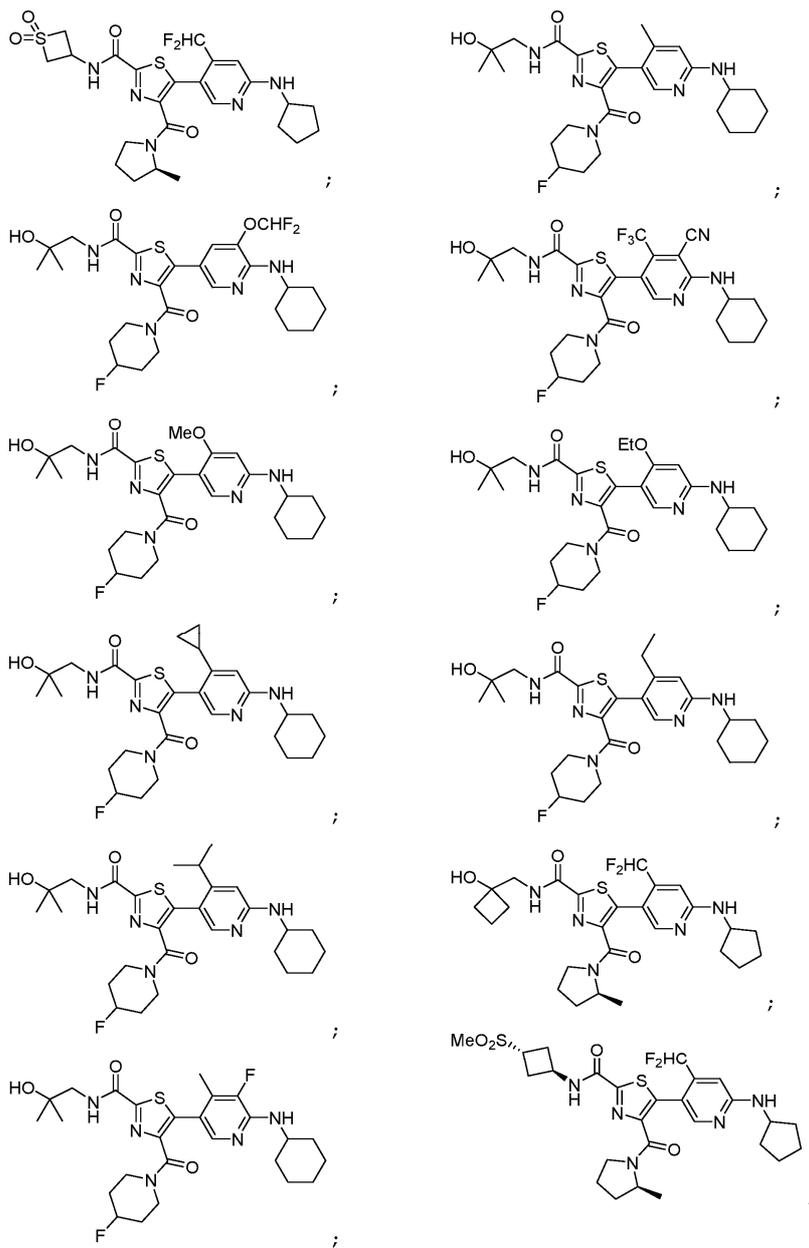


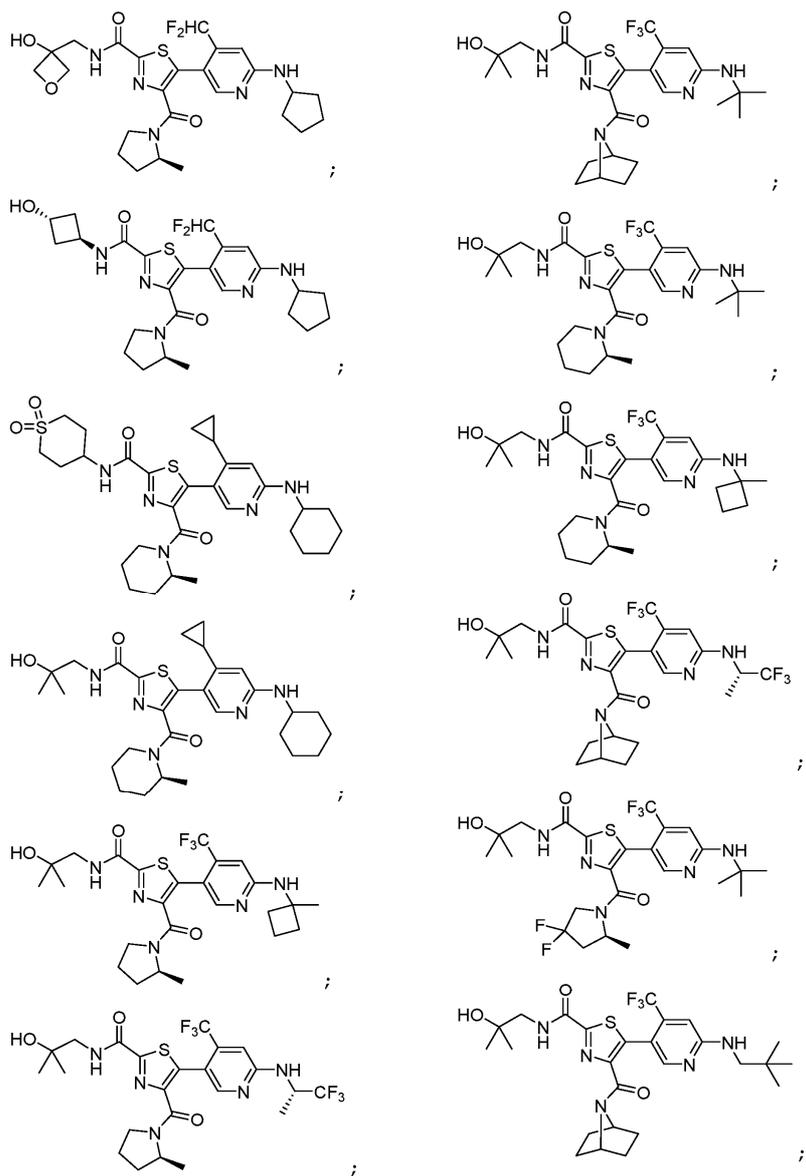


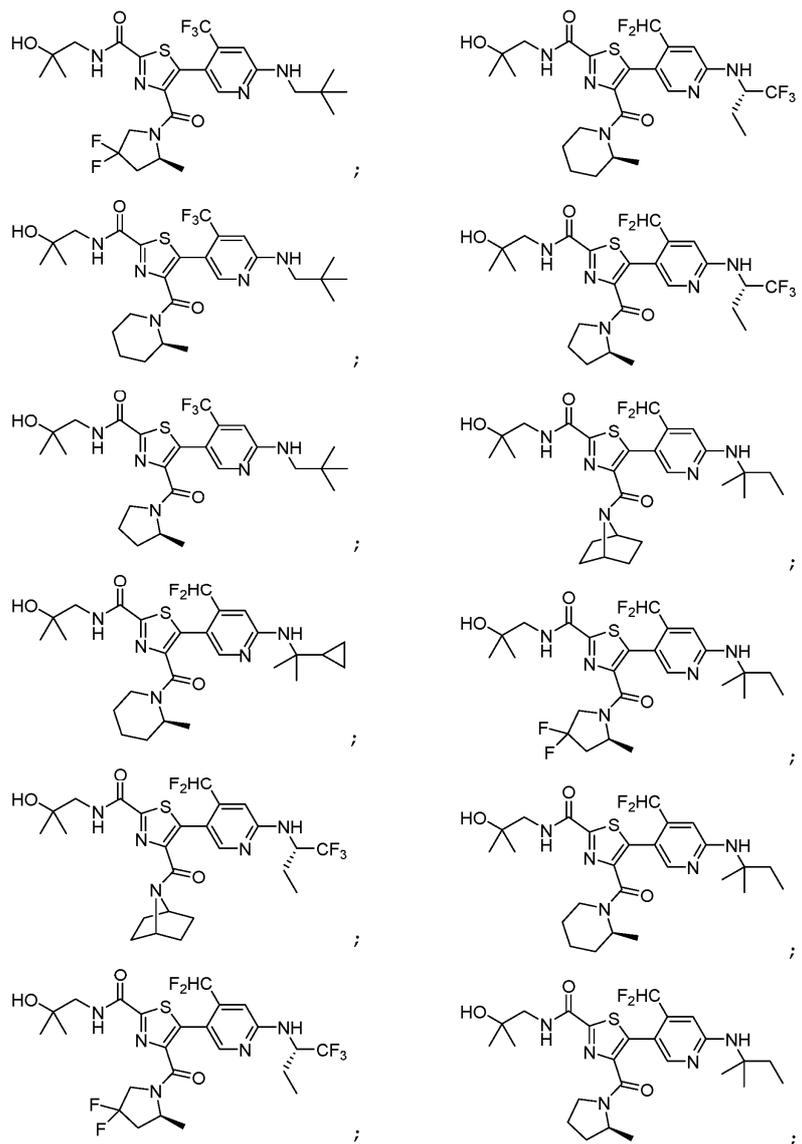


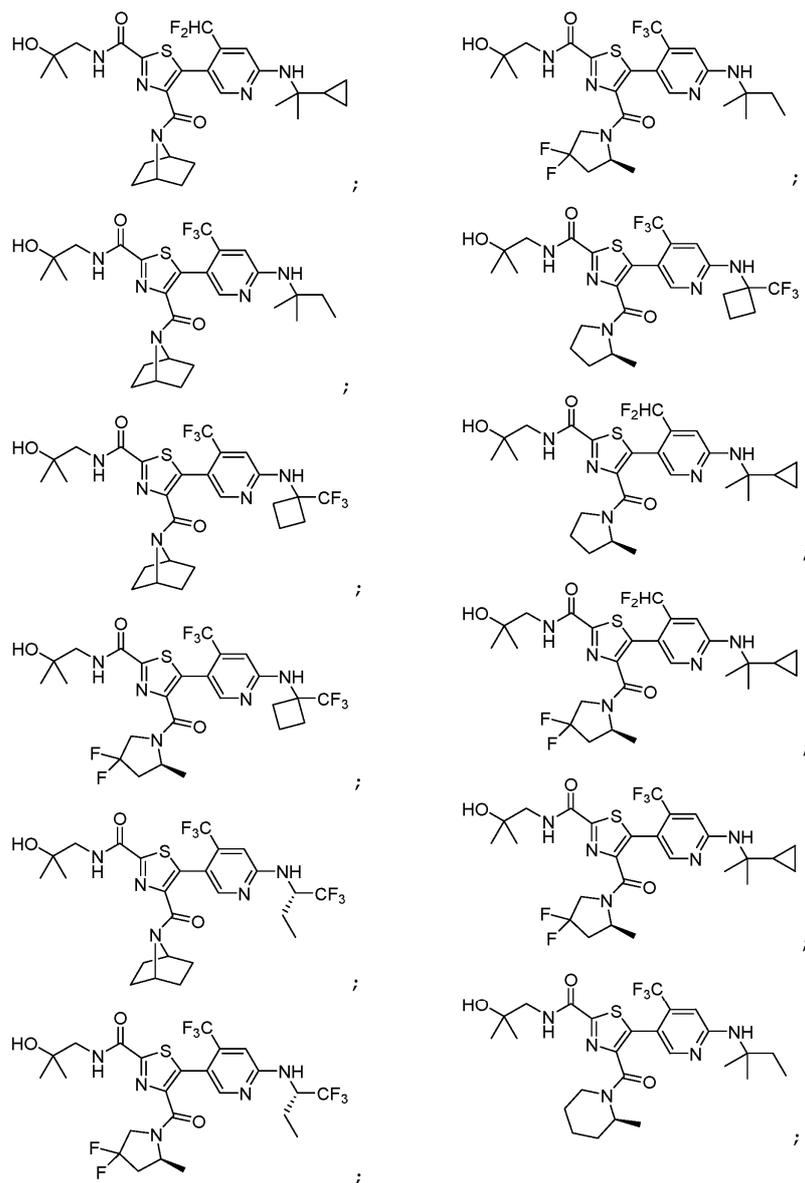


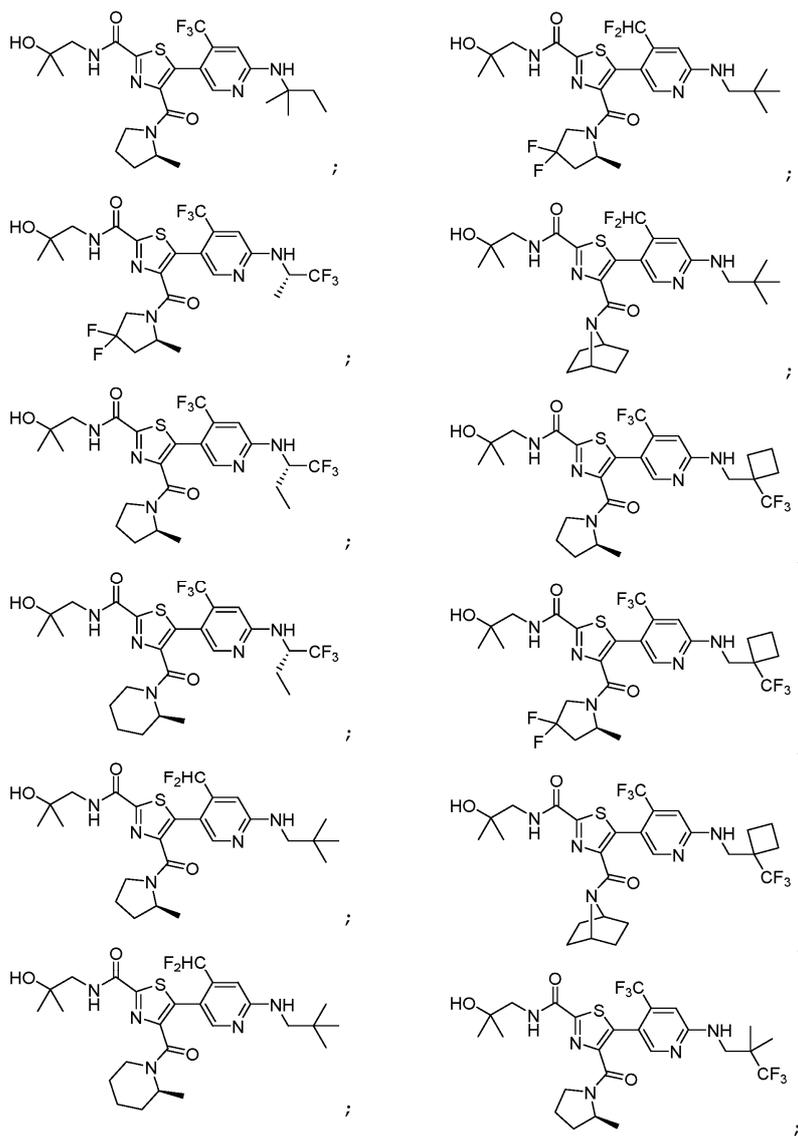


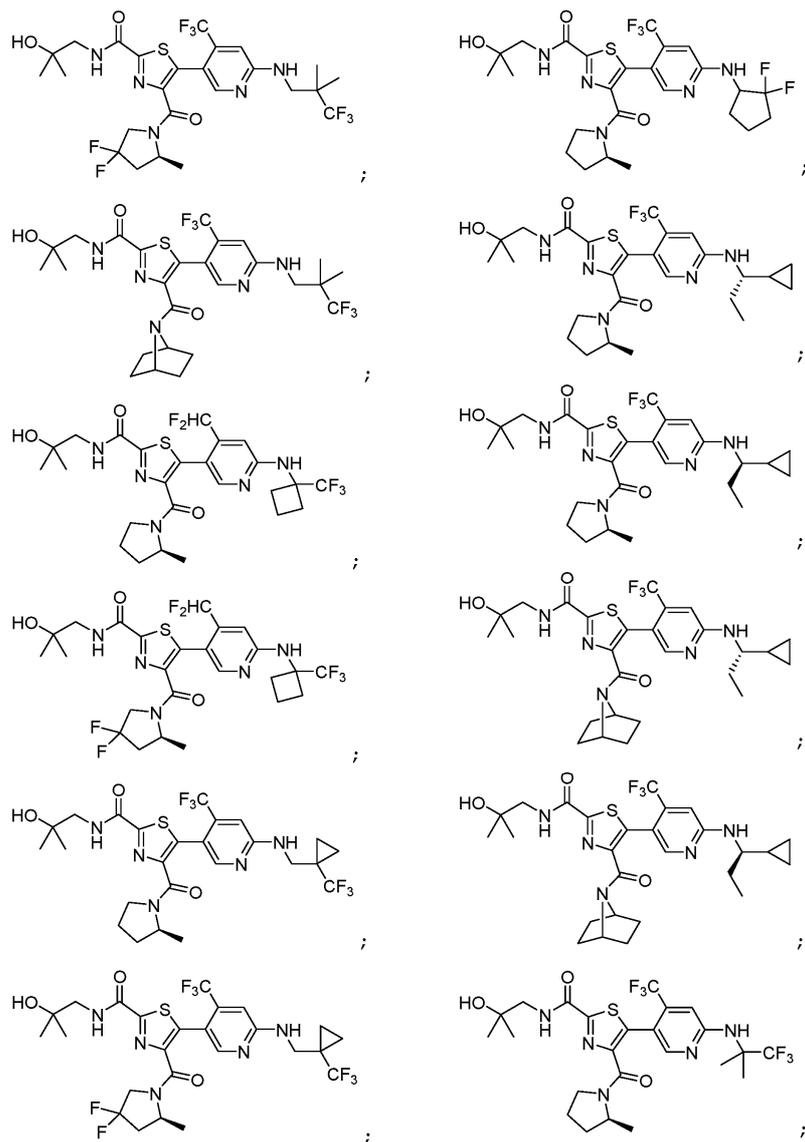


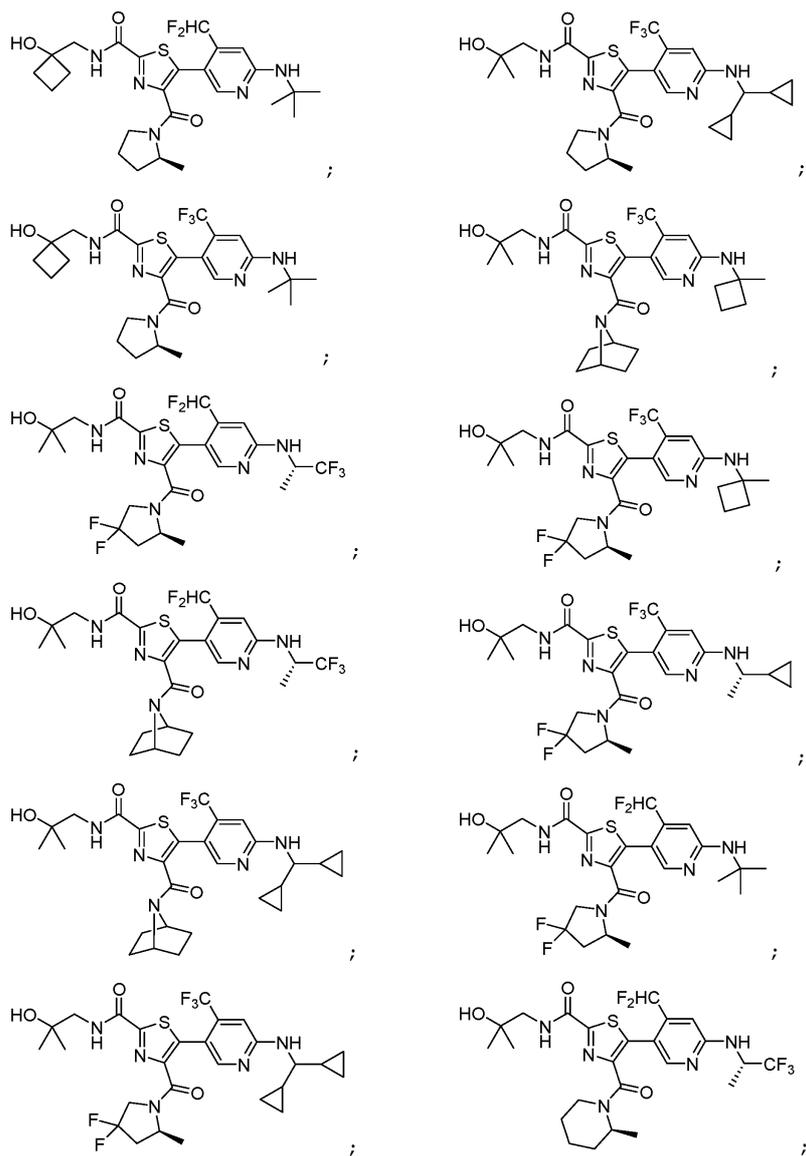


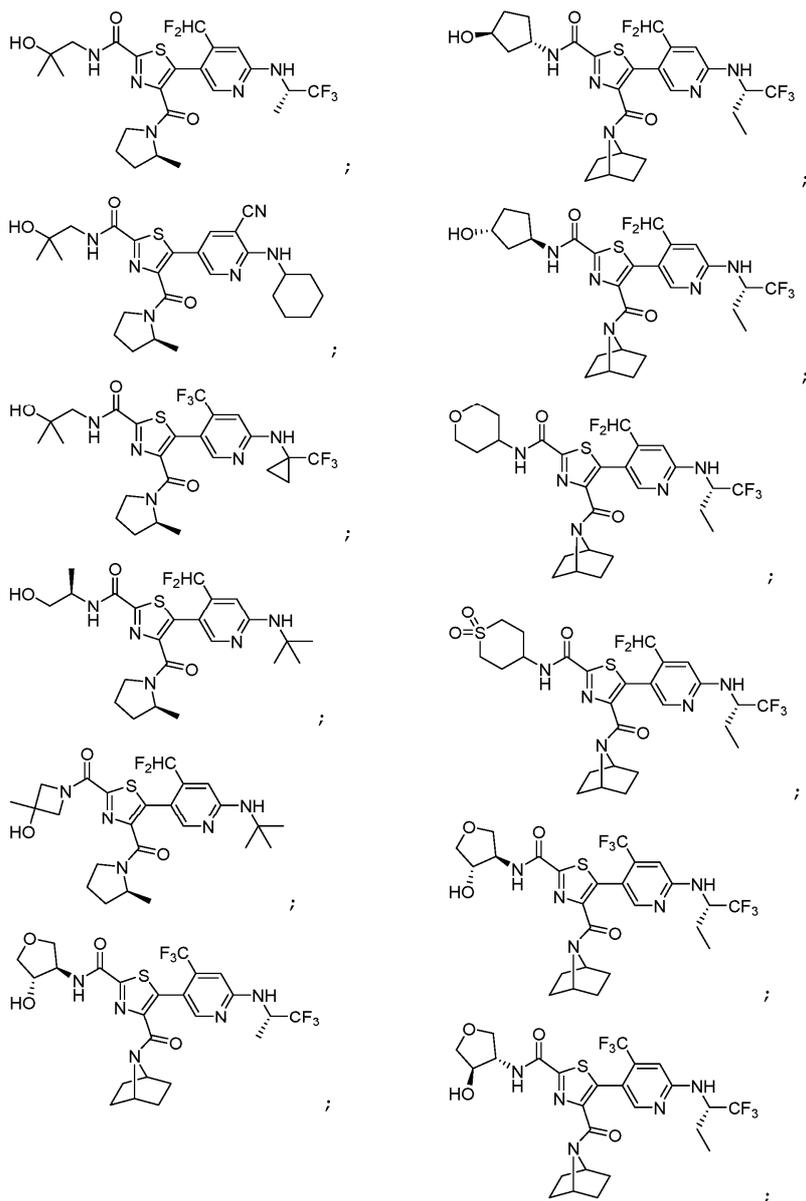


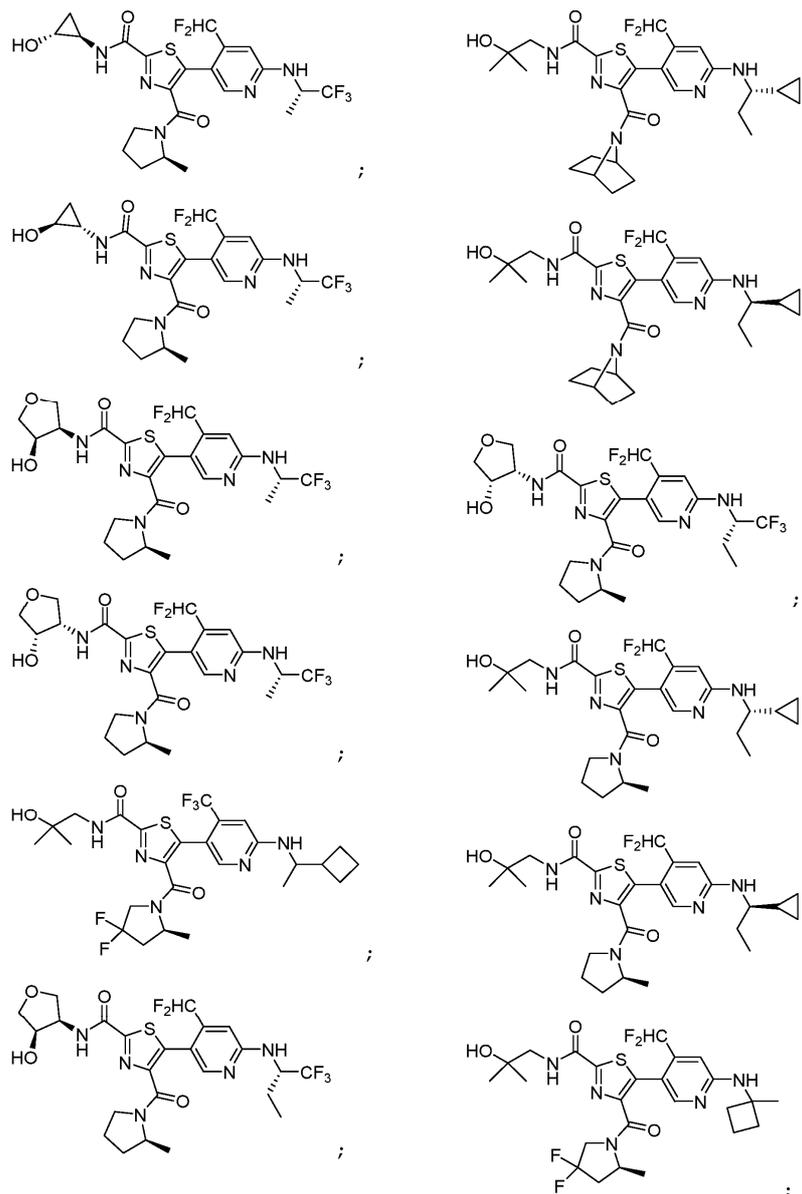


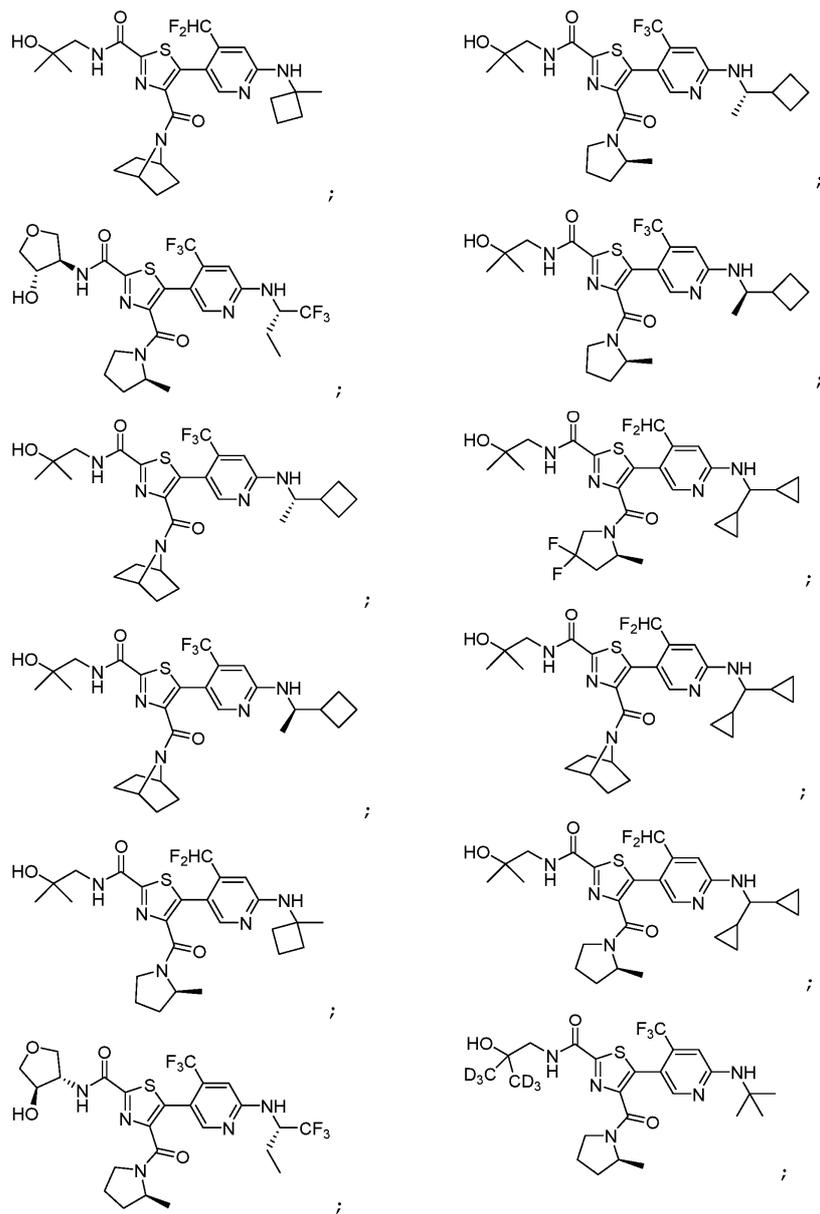


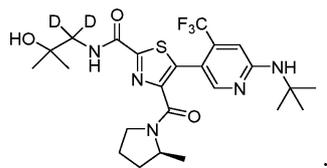




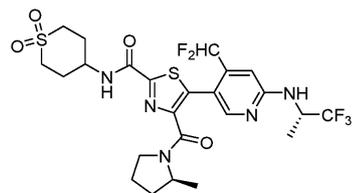




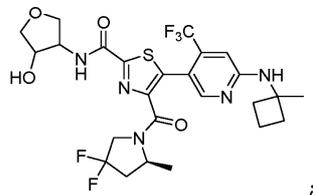




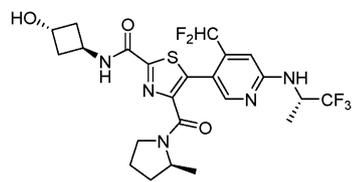
;



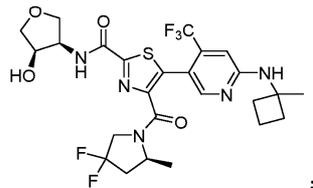
;



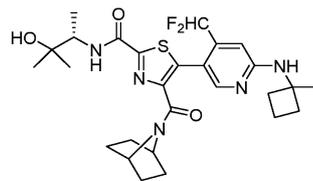
;



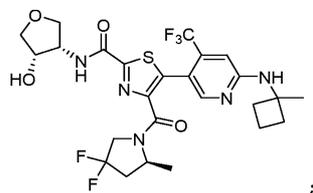
;



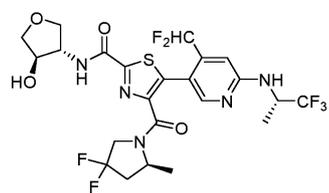
;



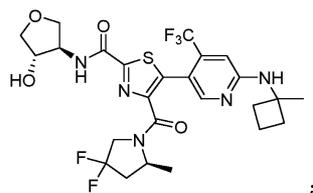
;



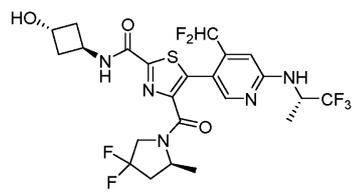
;



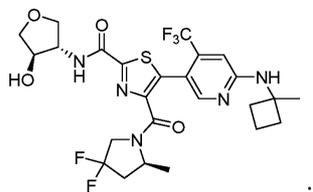
;



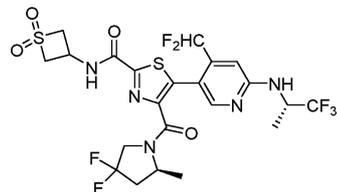
;



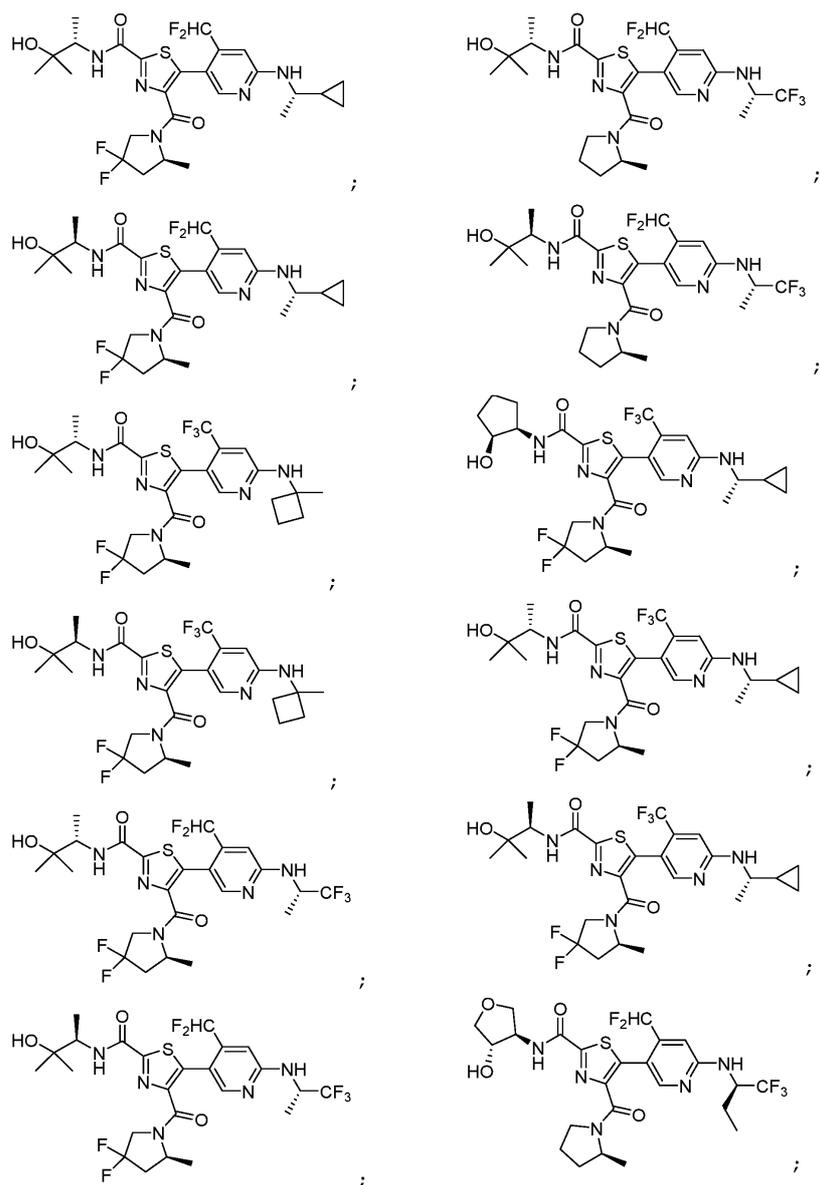
;

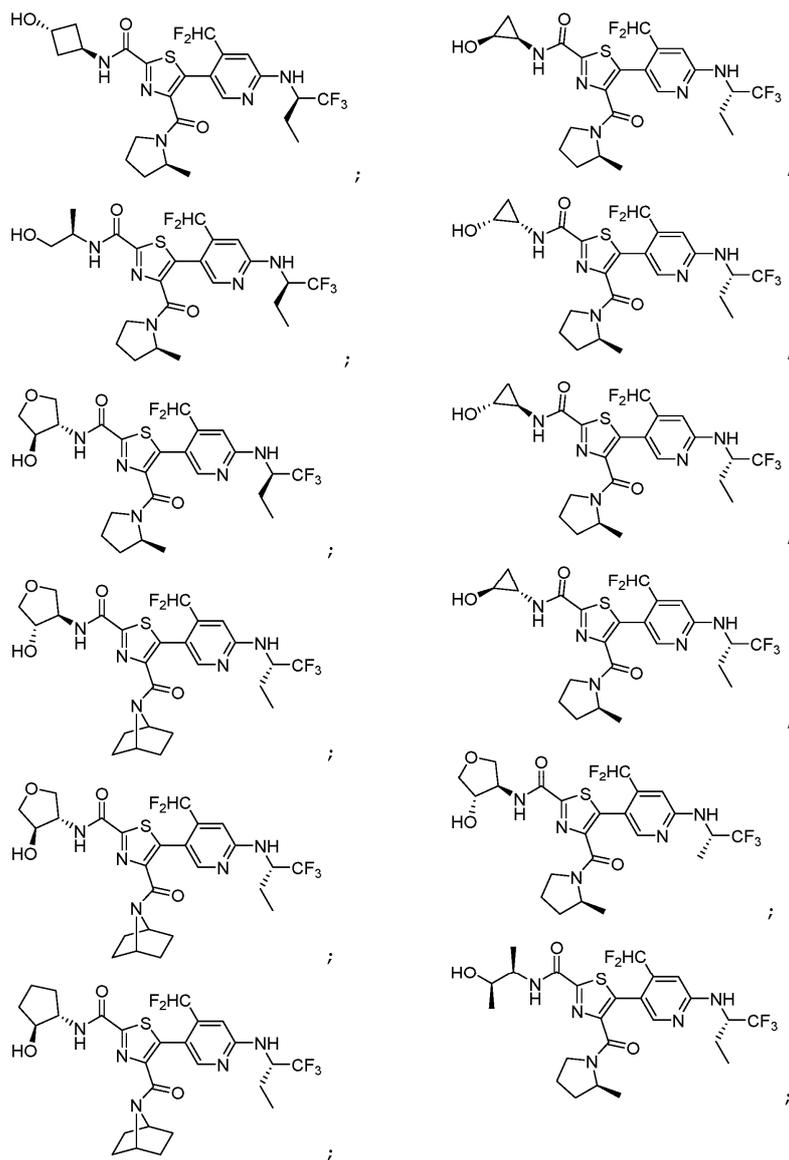


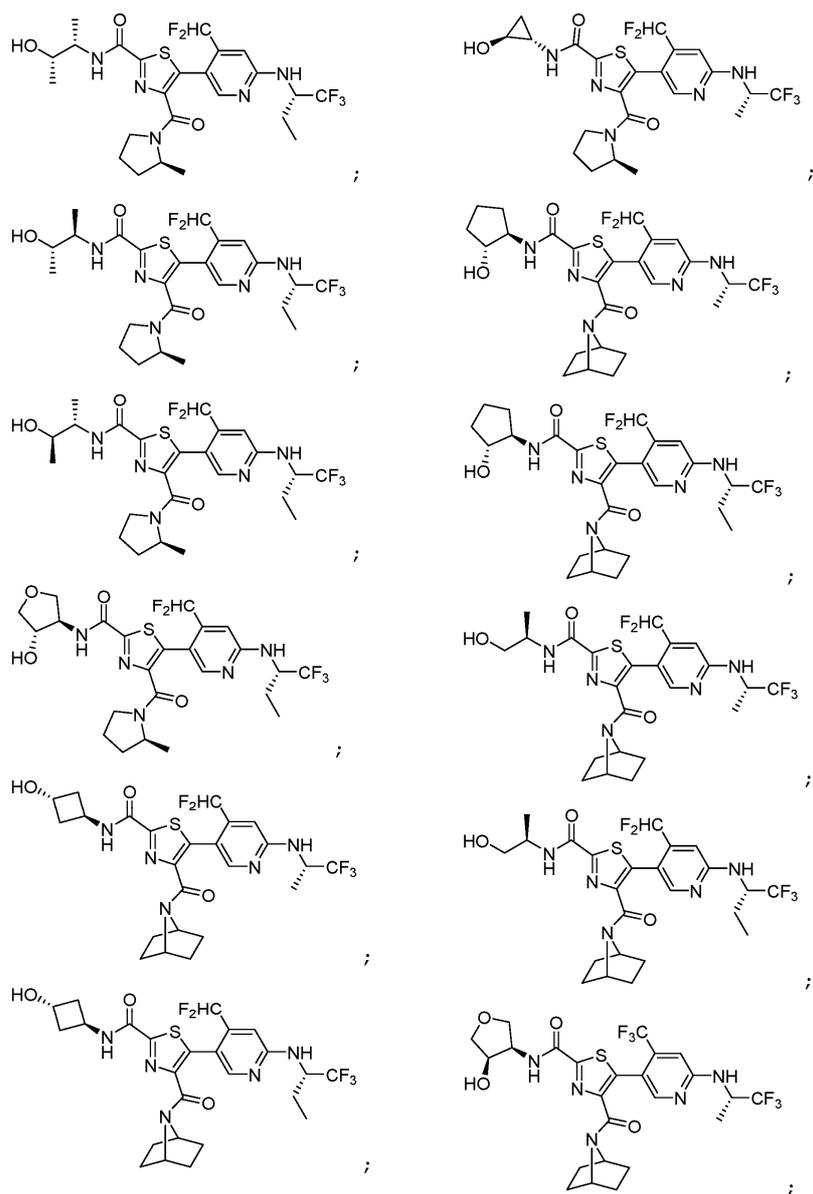
;

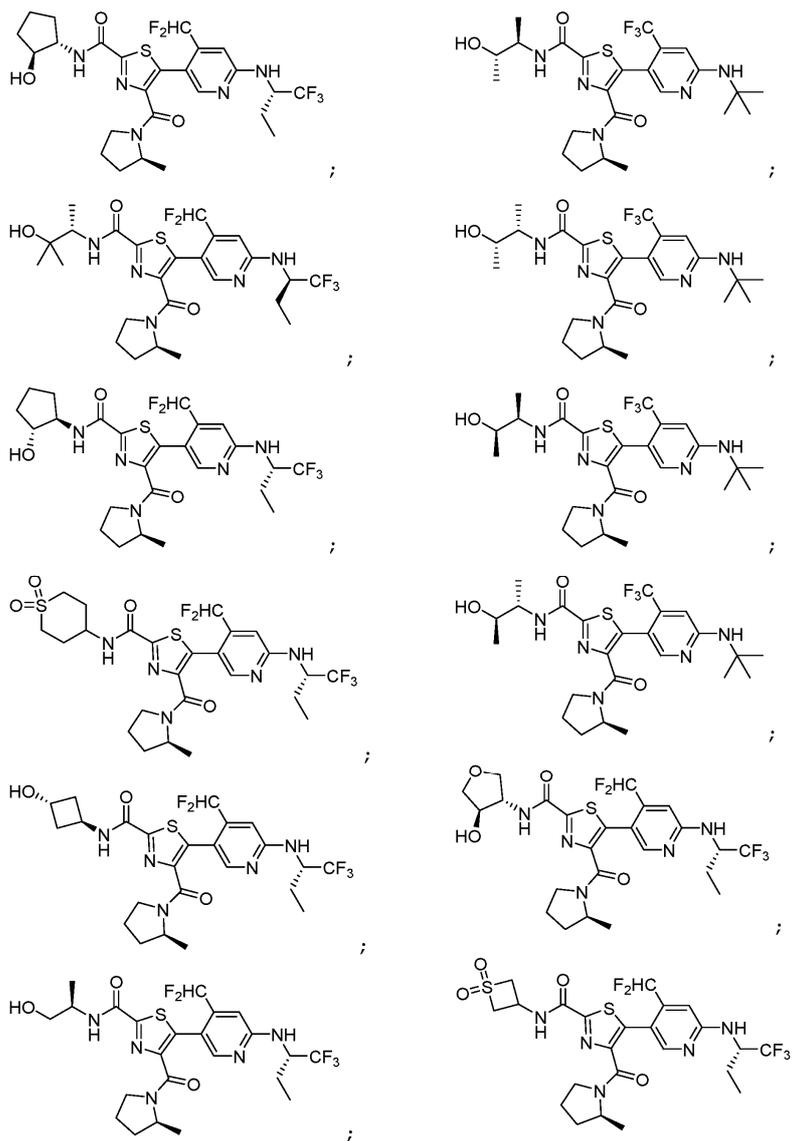


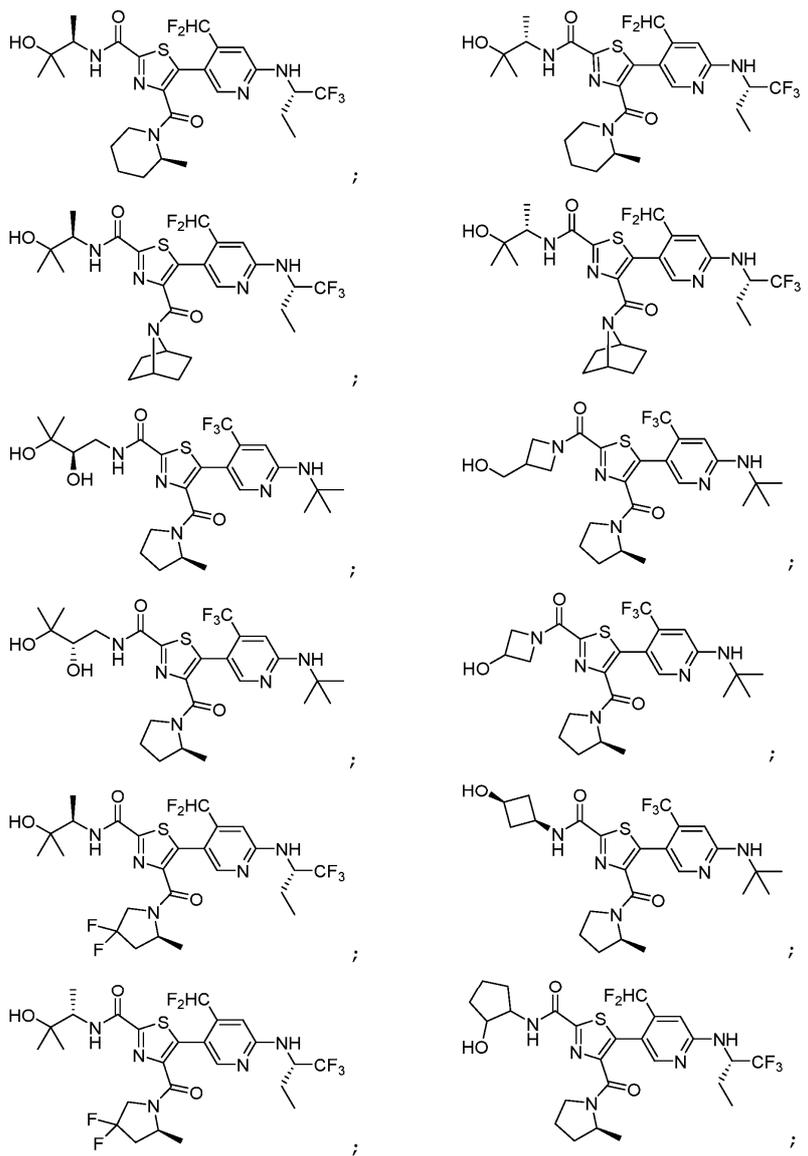
;

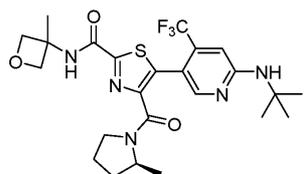




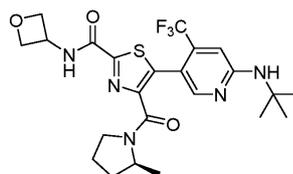




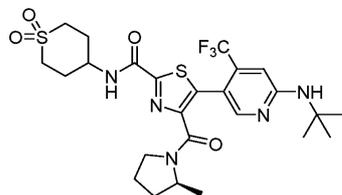




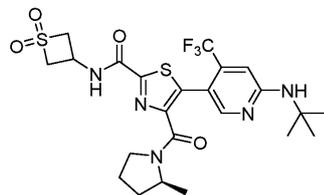
;



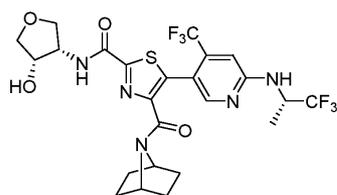
;



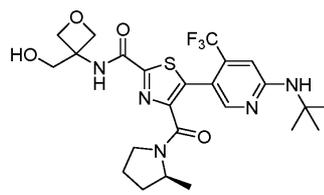
;



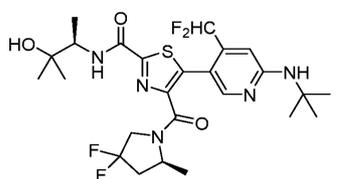
;



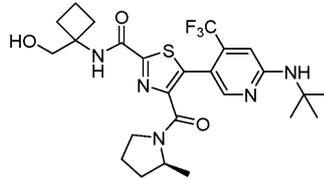
;



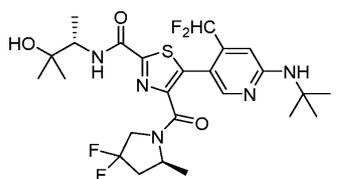
;



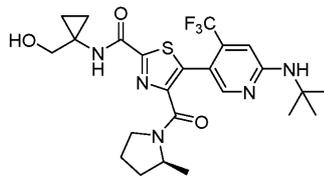
;



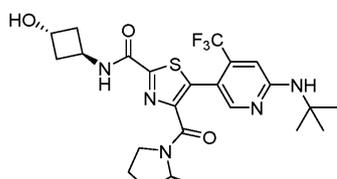
;



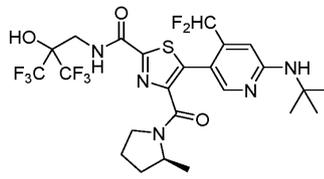
;



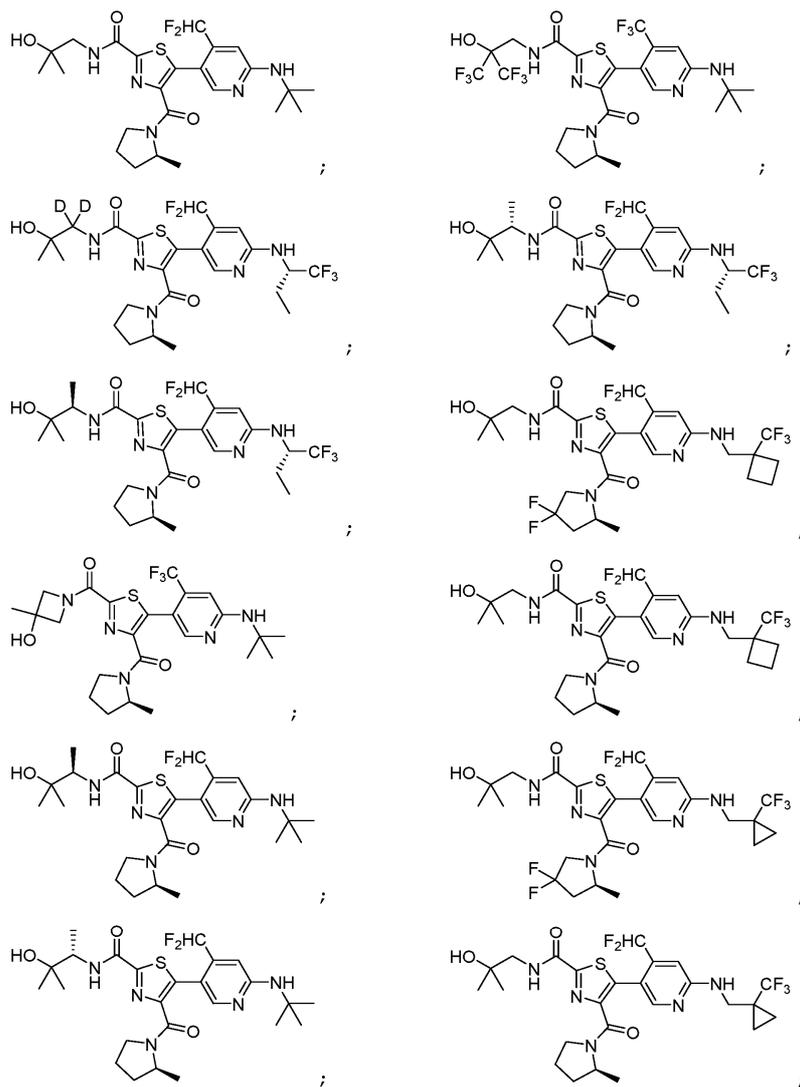
;

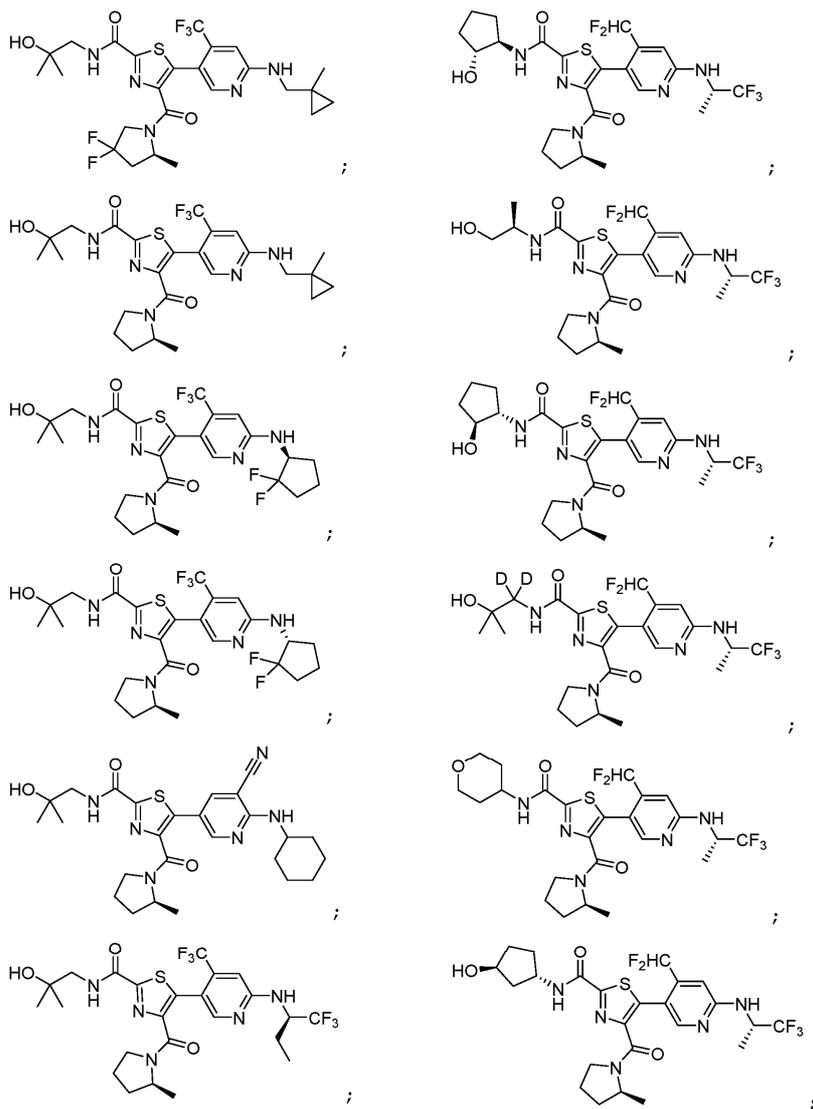


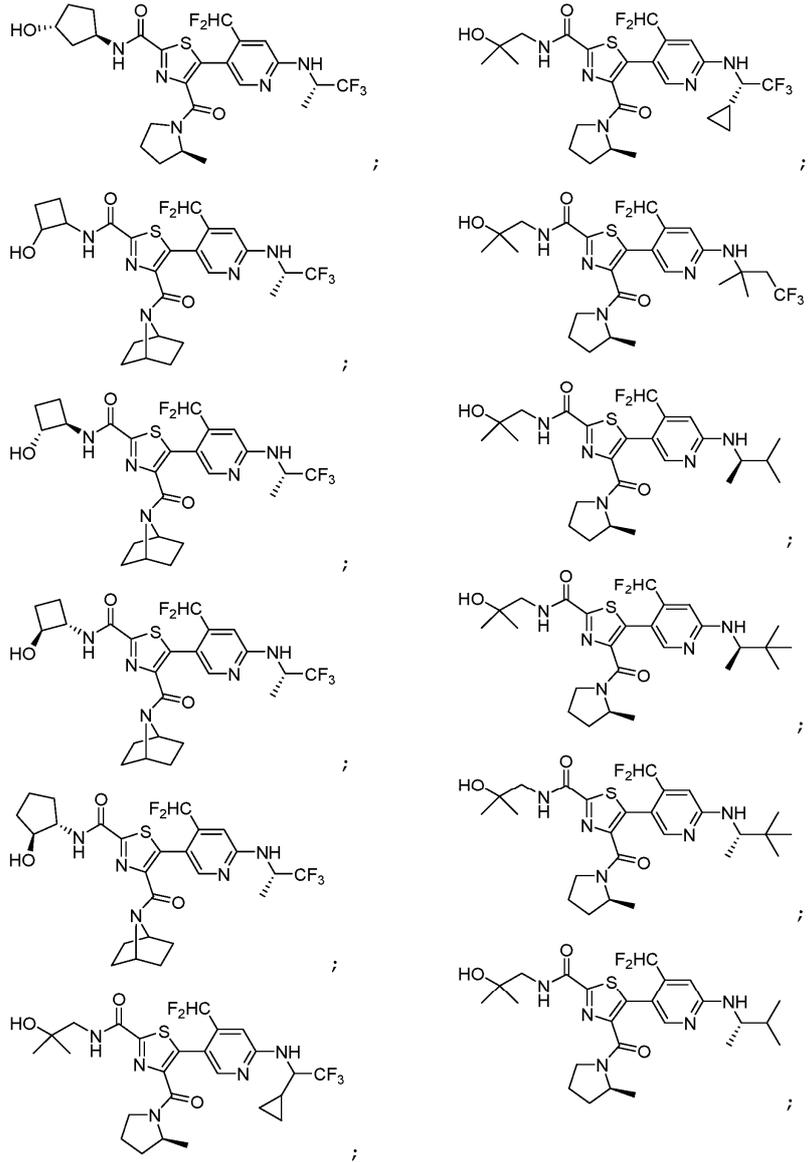
;

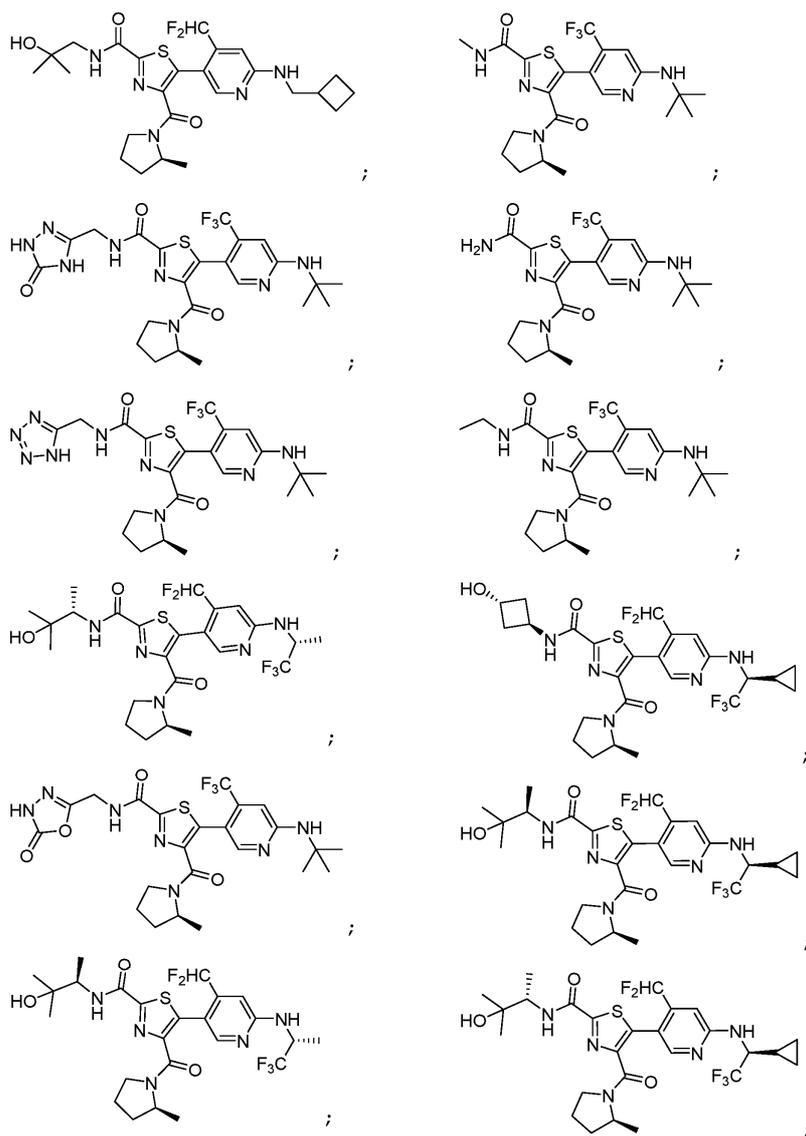


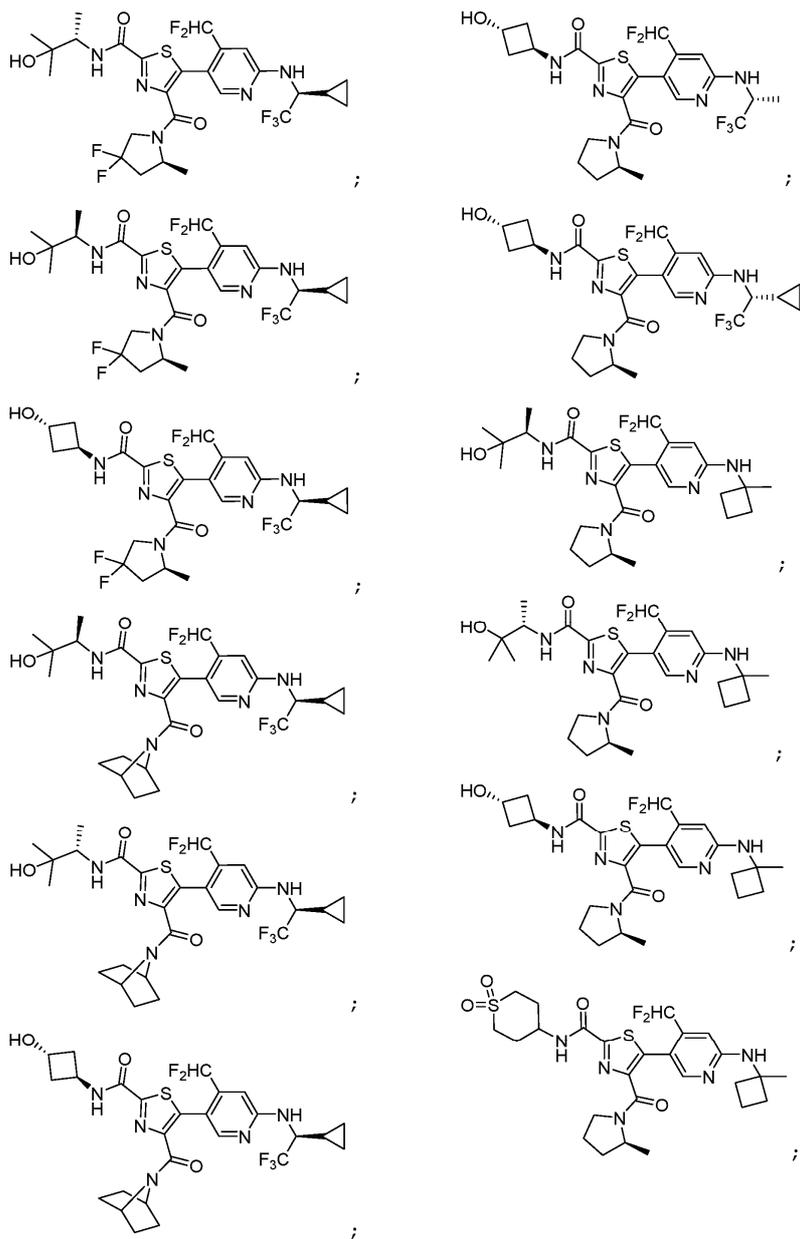
;

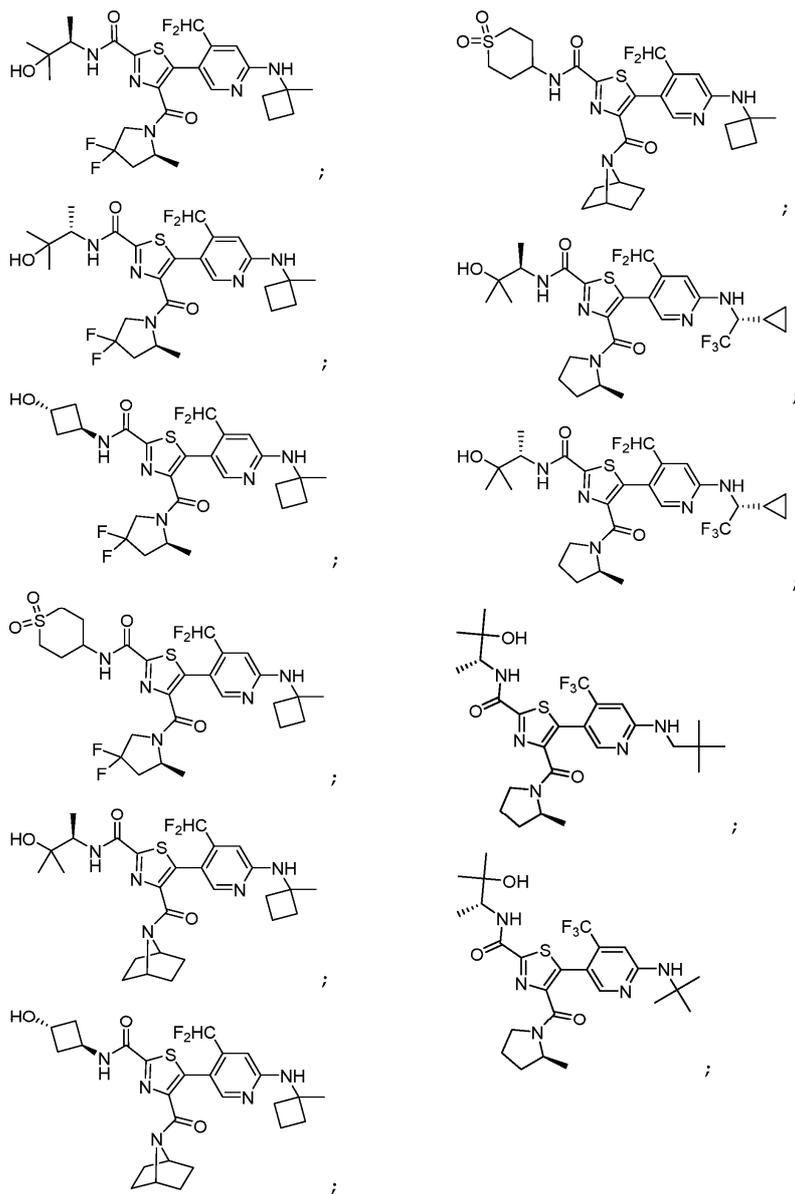


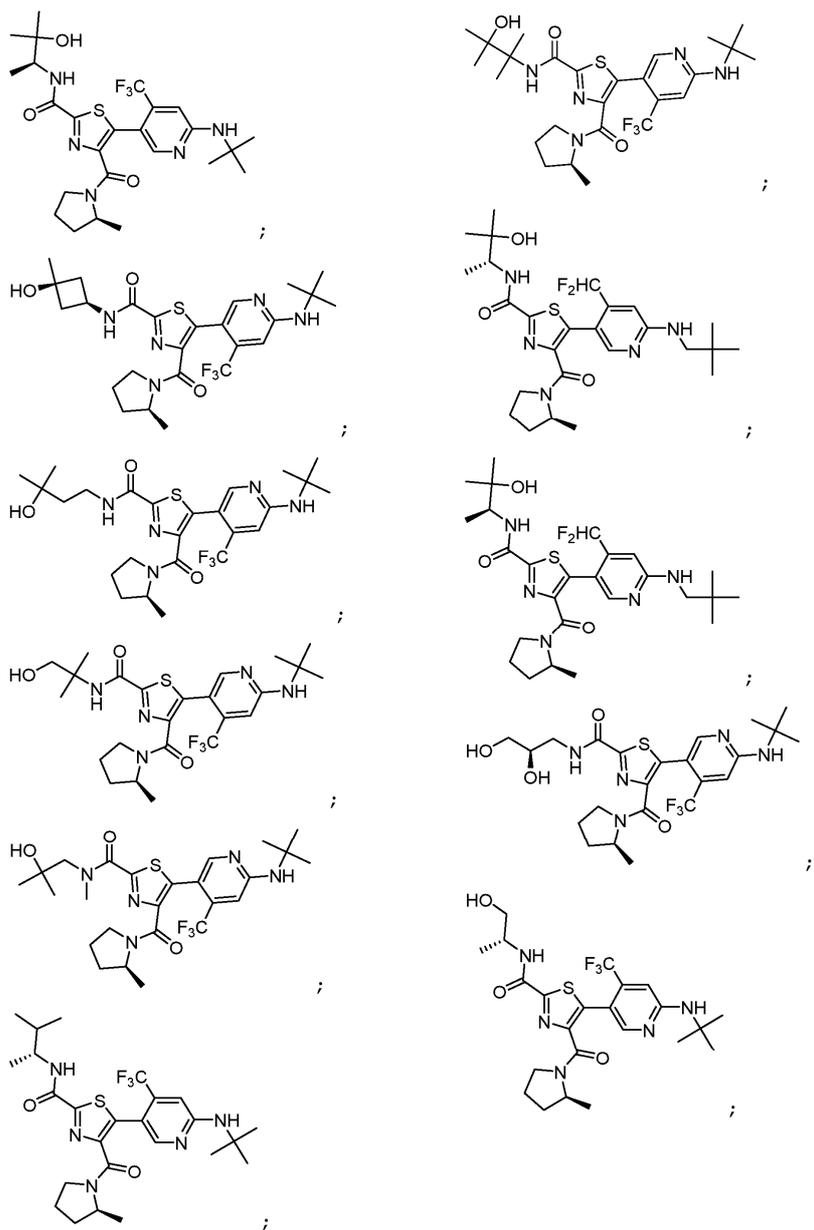


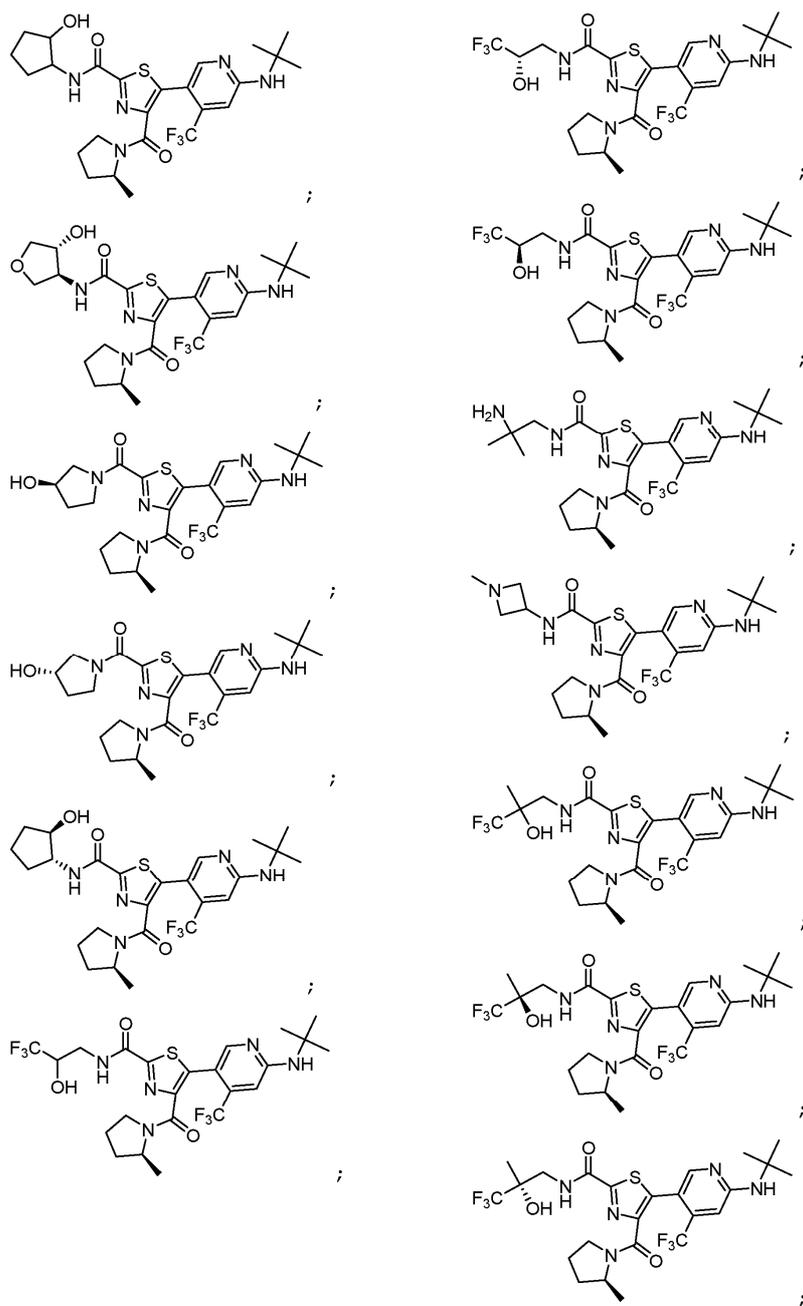


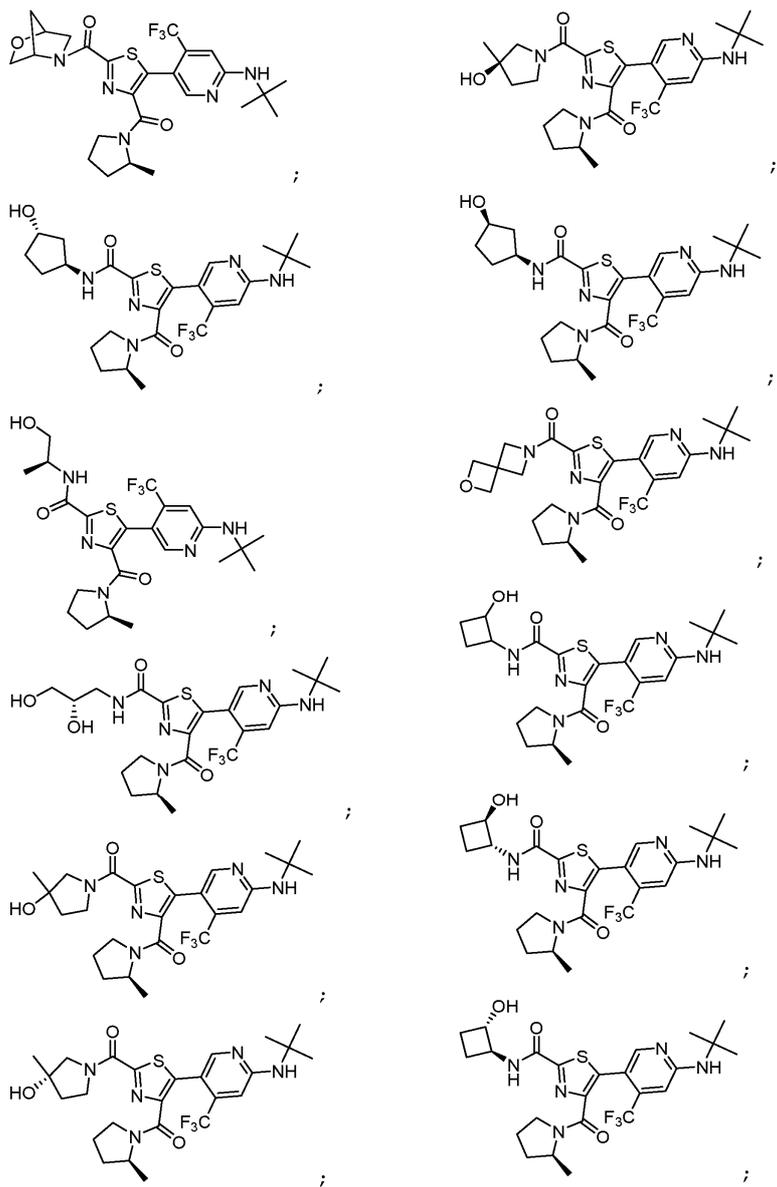


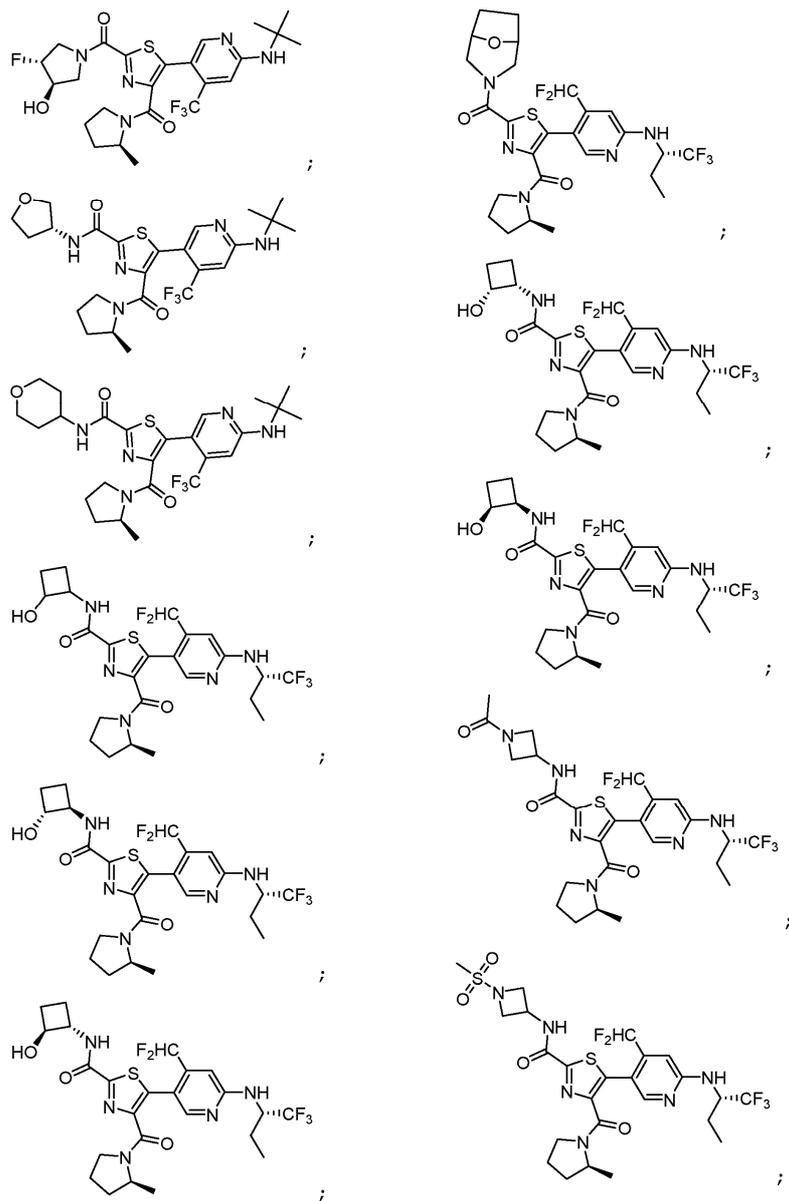


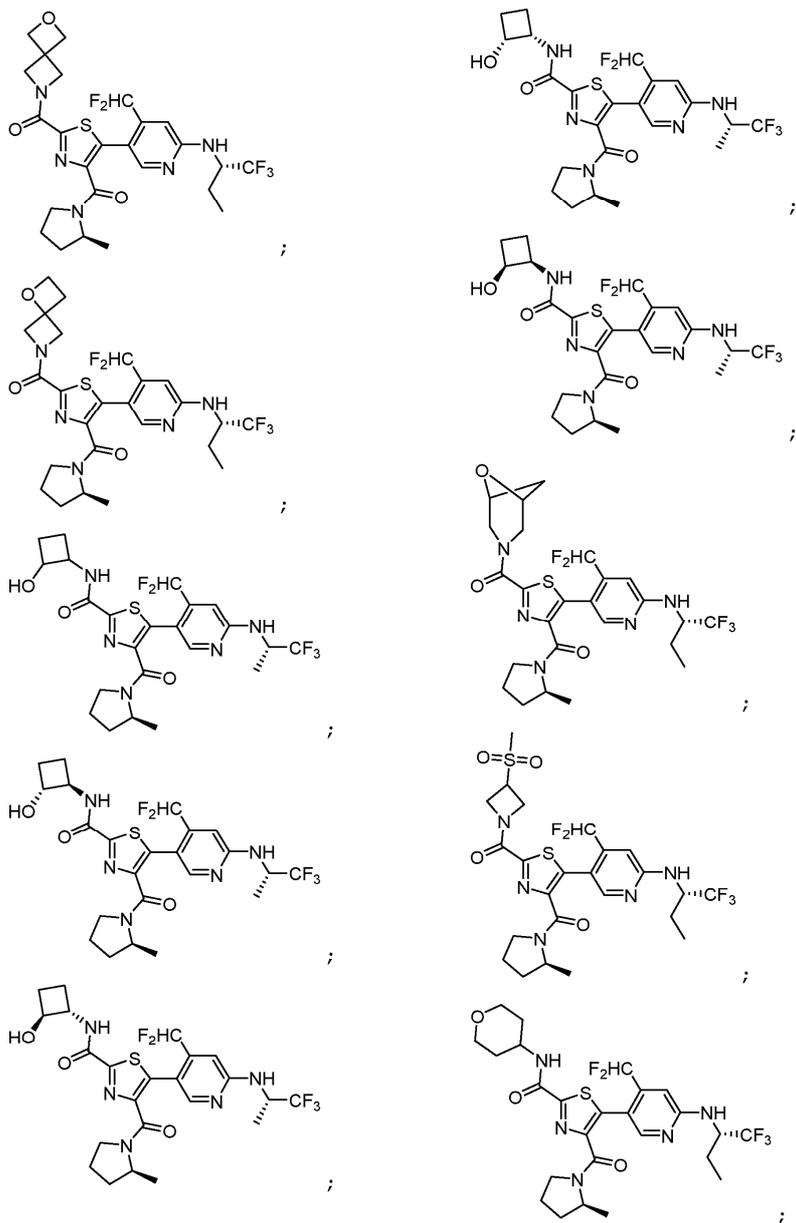


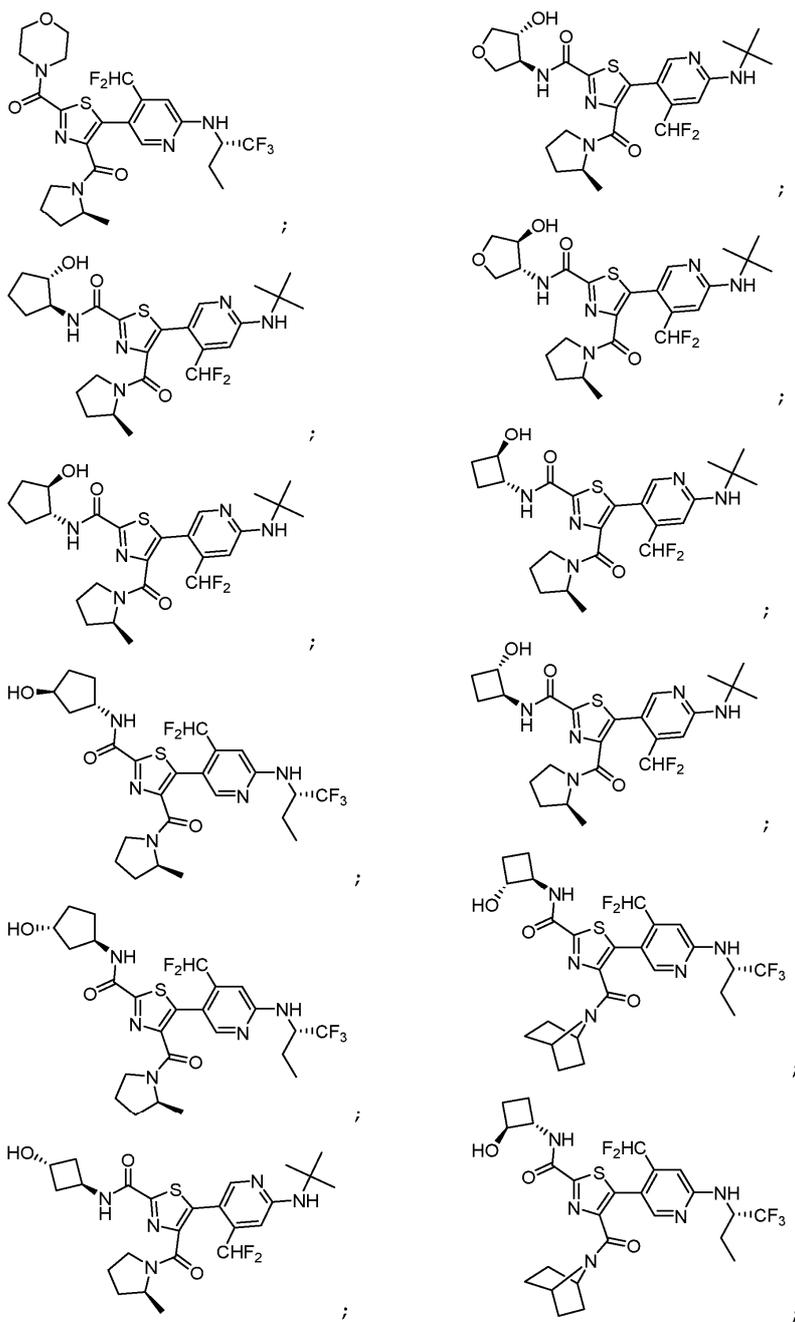


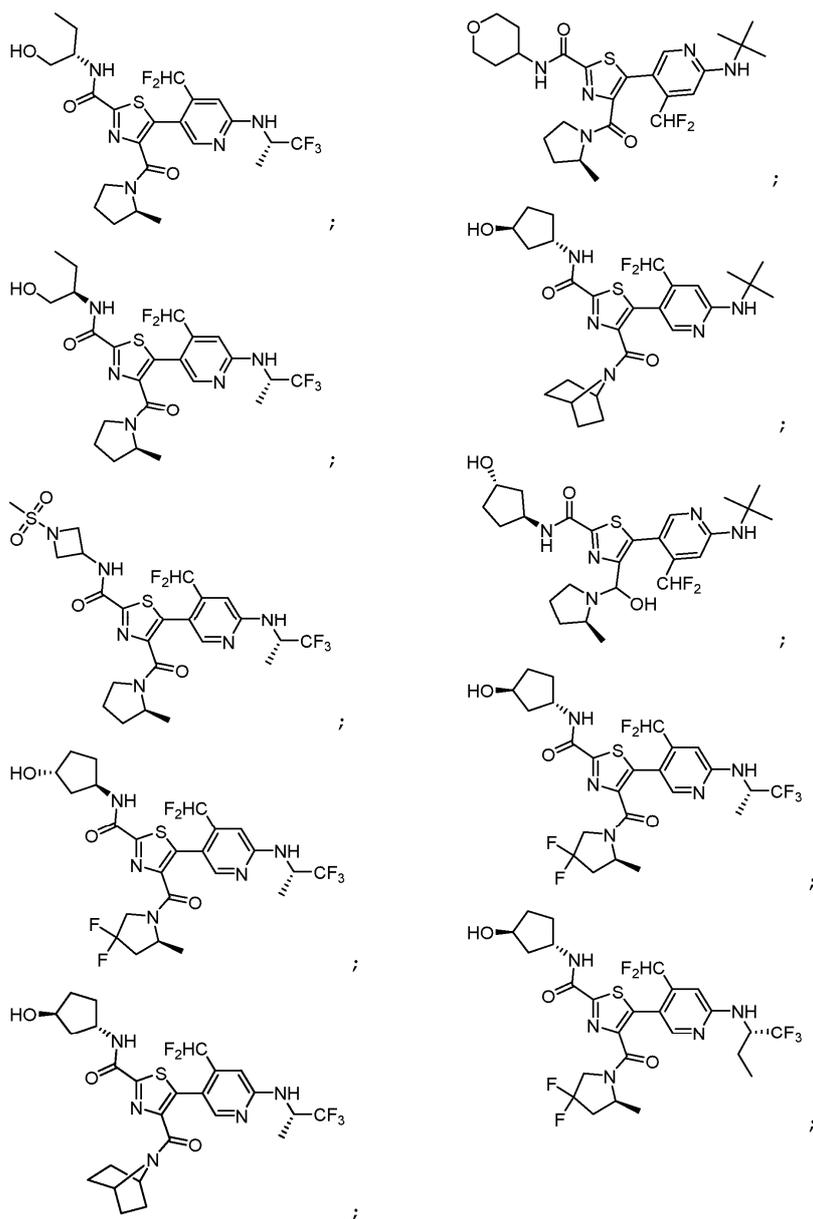


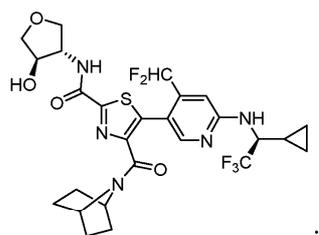




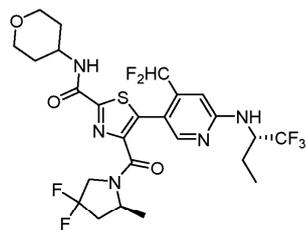




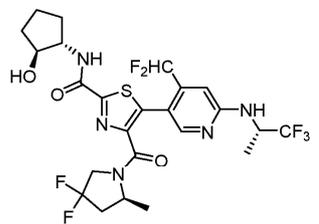




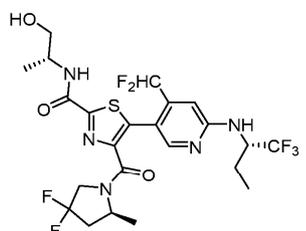
;



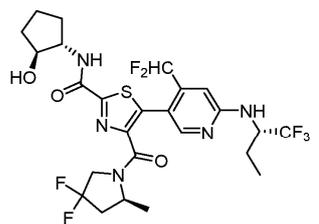
;



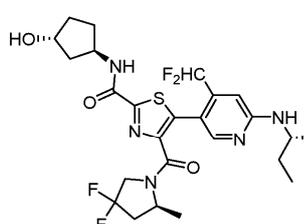
;



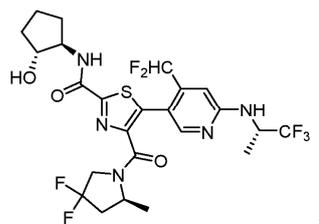
;



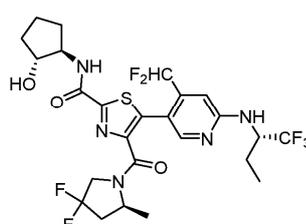
;



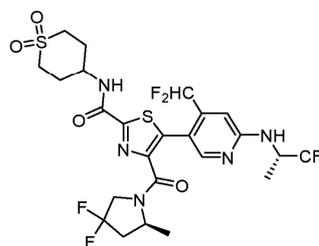
;



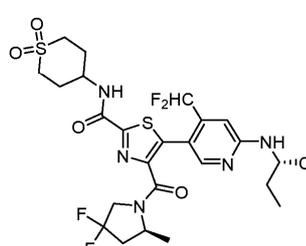
;



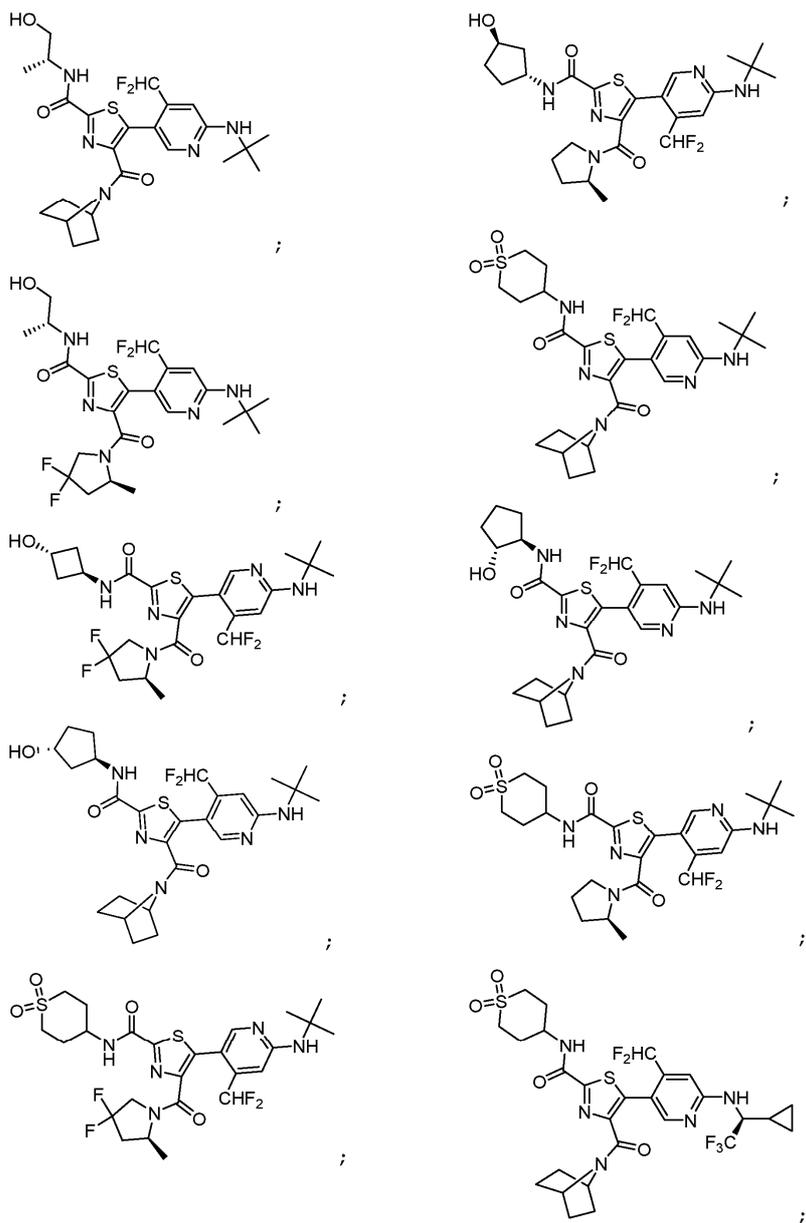
;

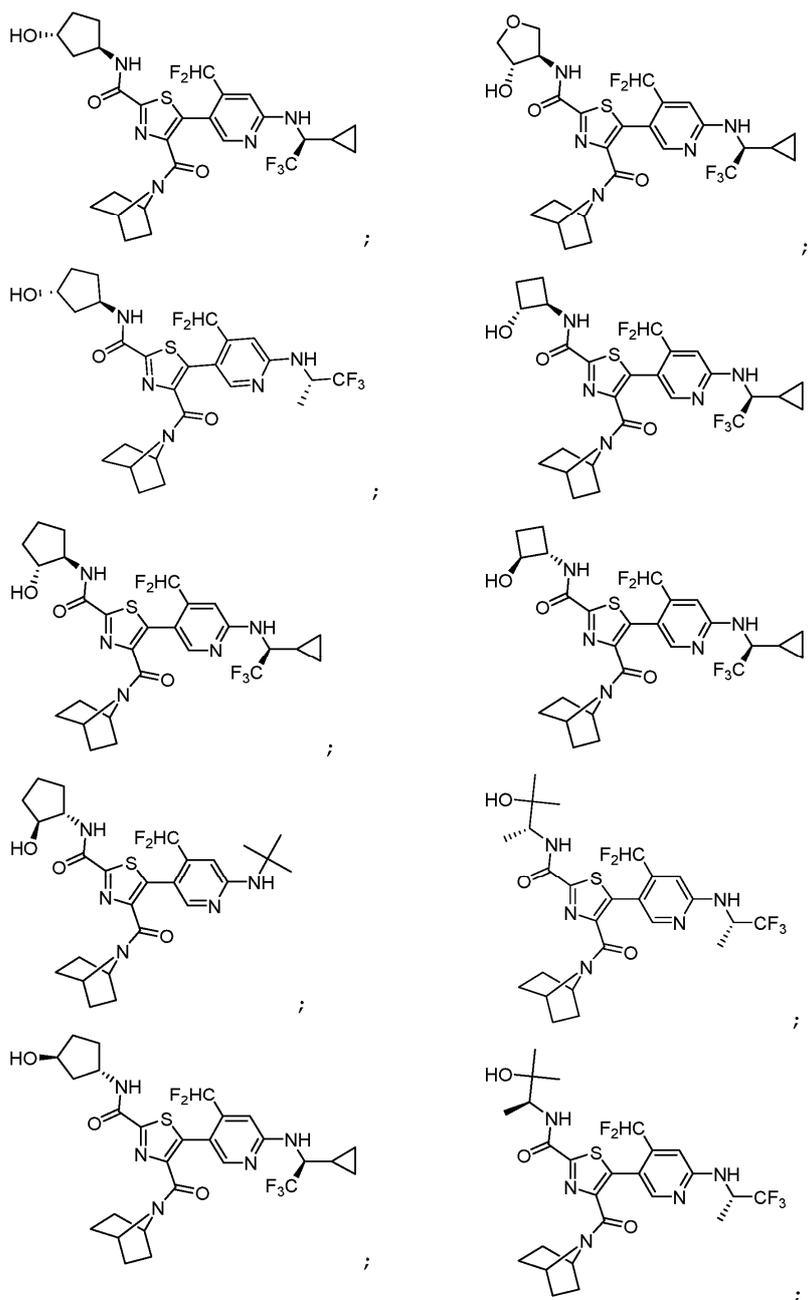


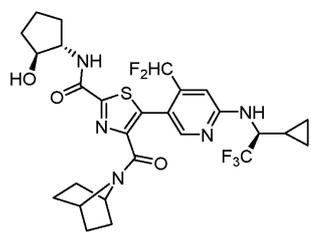
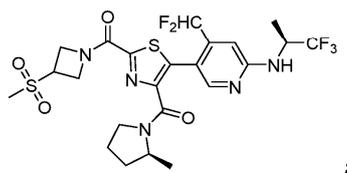
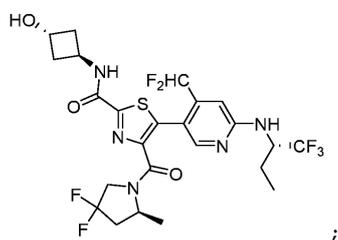
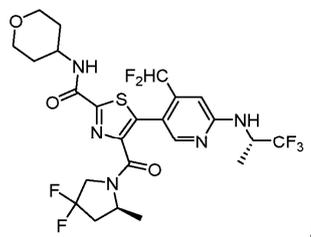
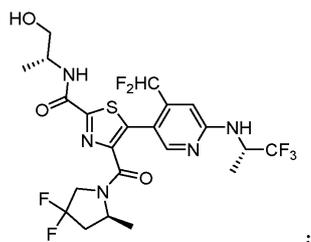
;



;

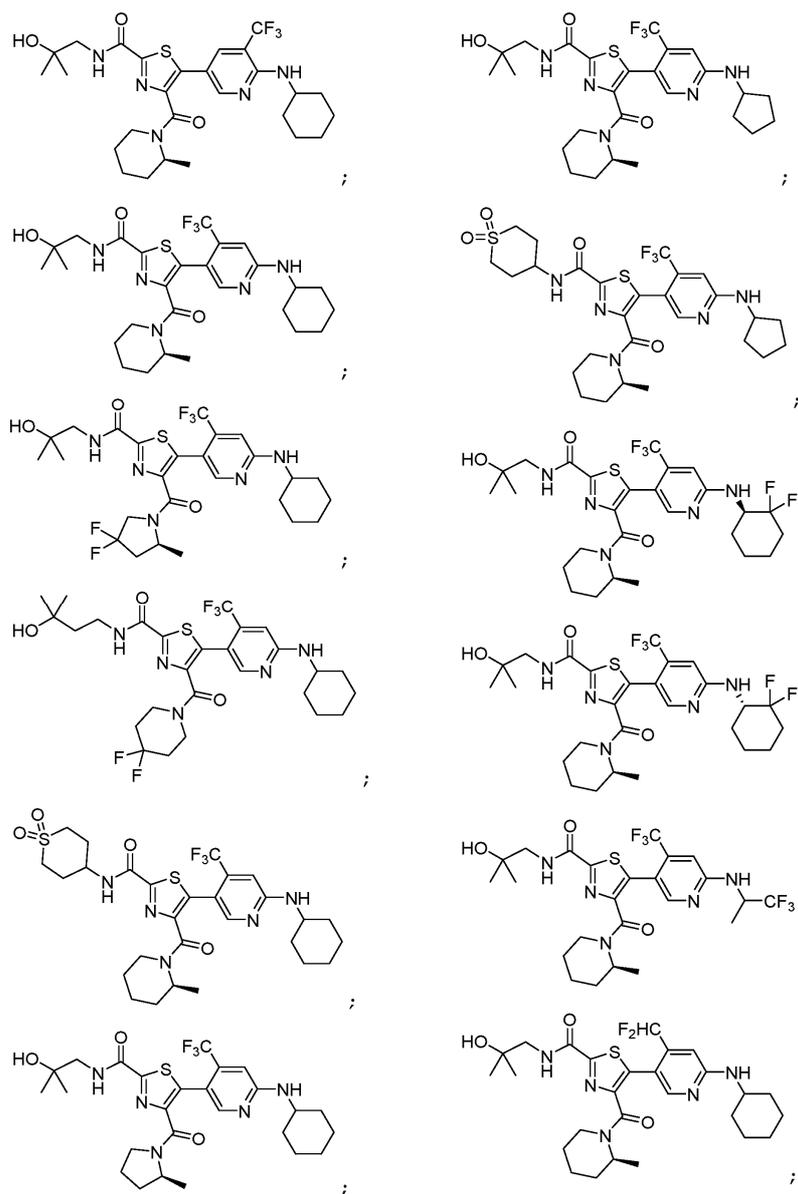


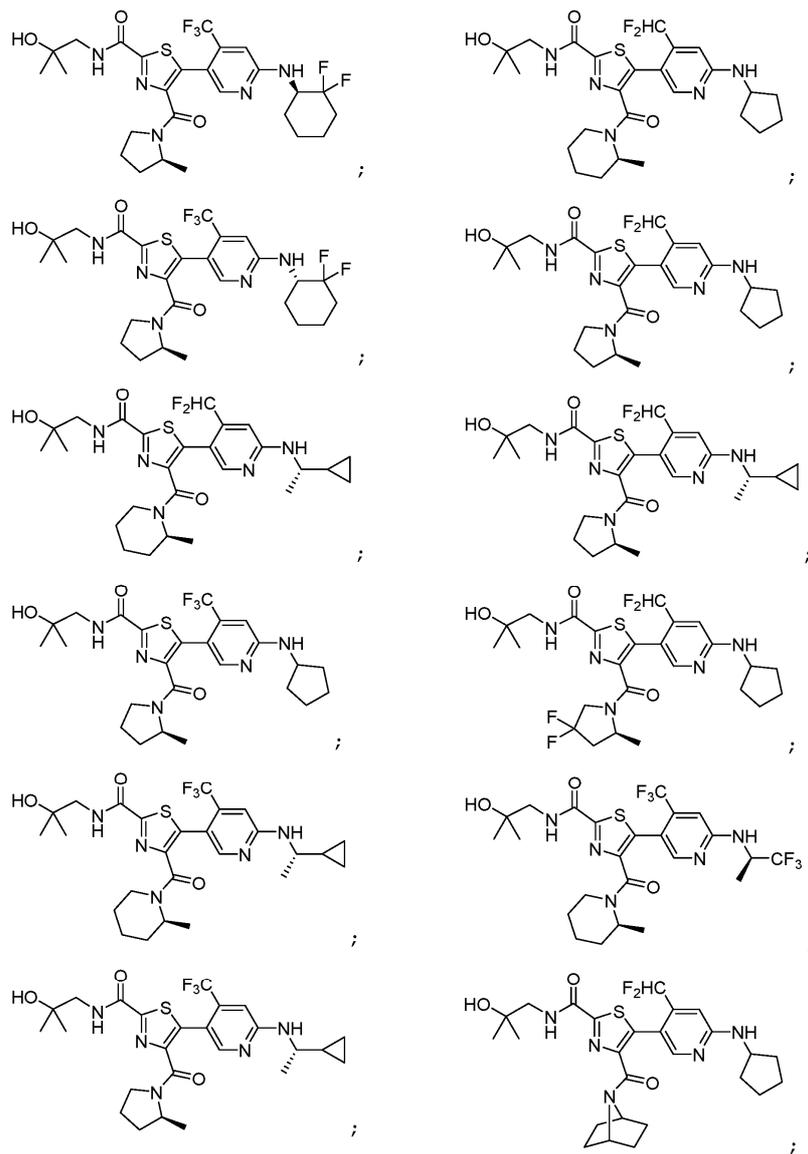


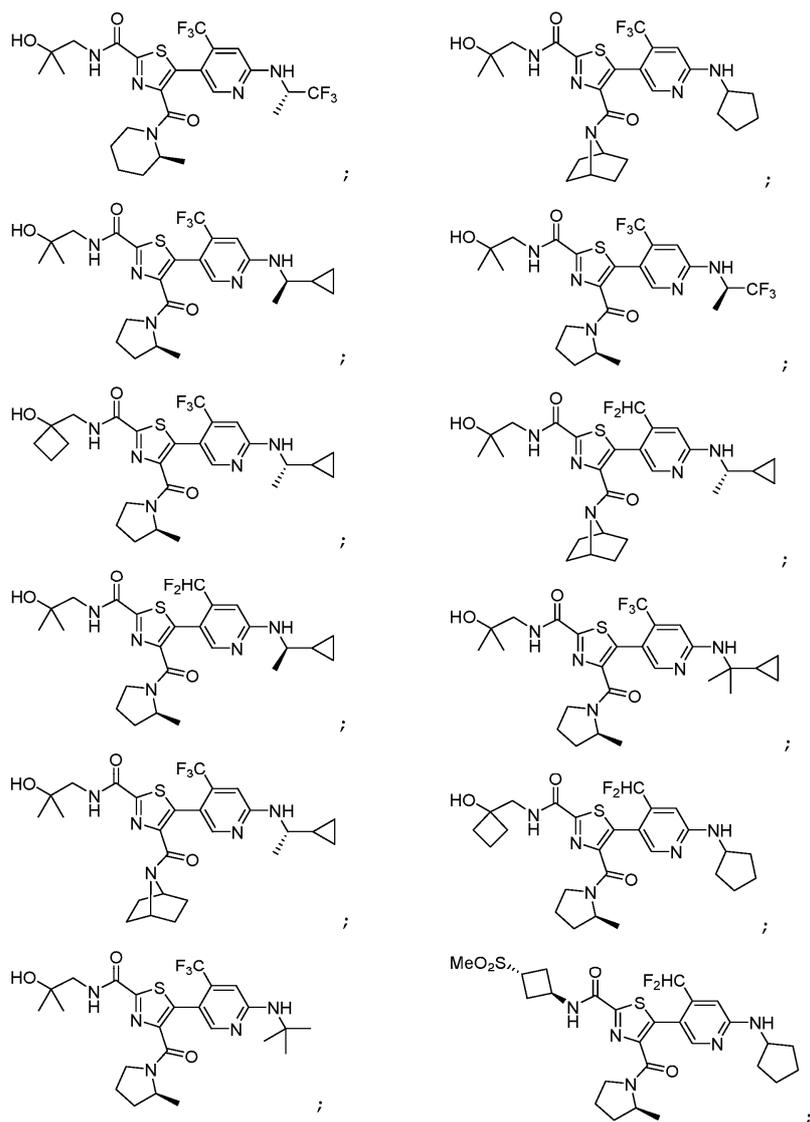


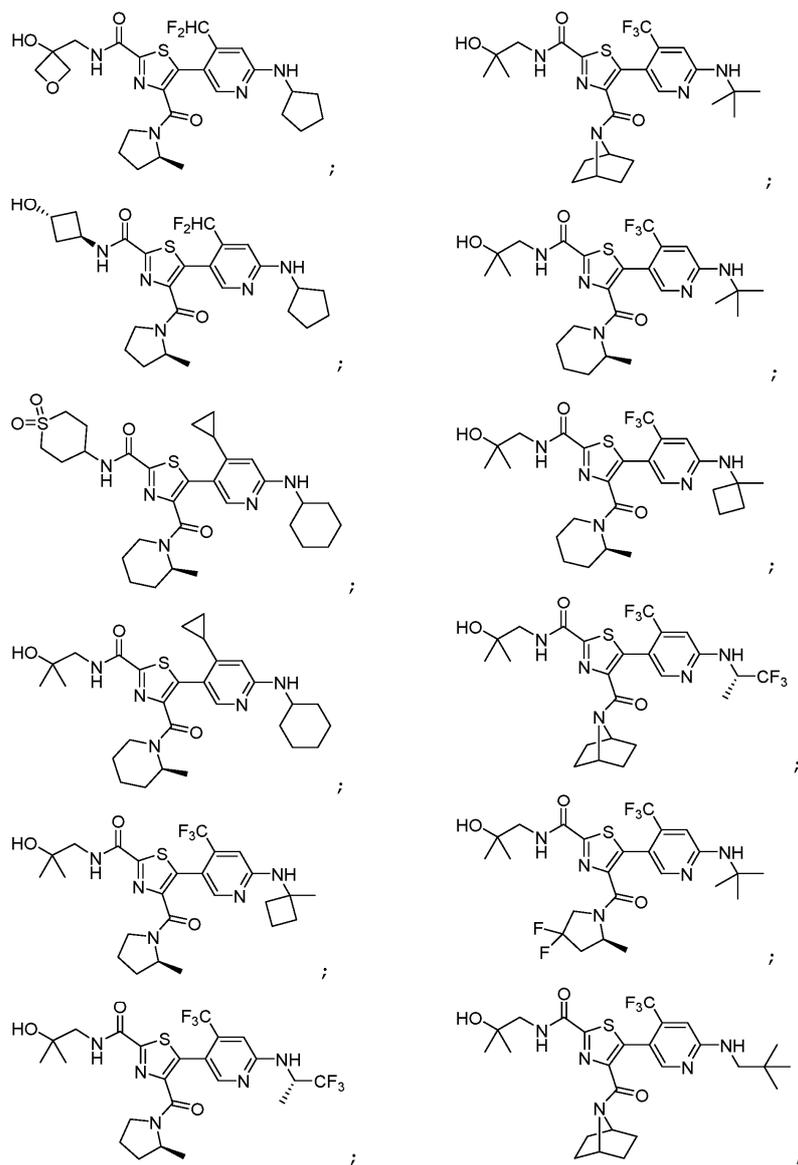
и его фармацевтически приемлемые соли.

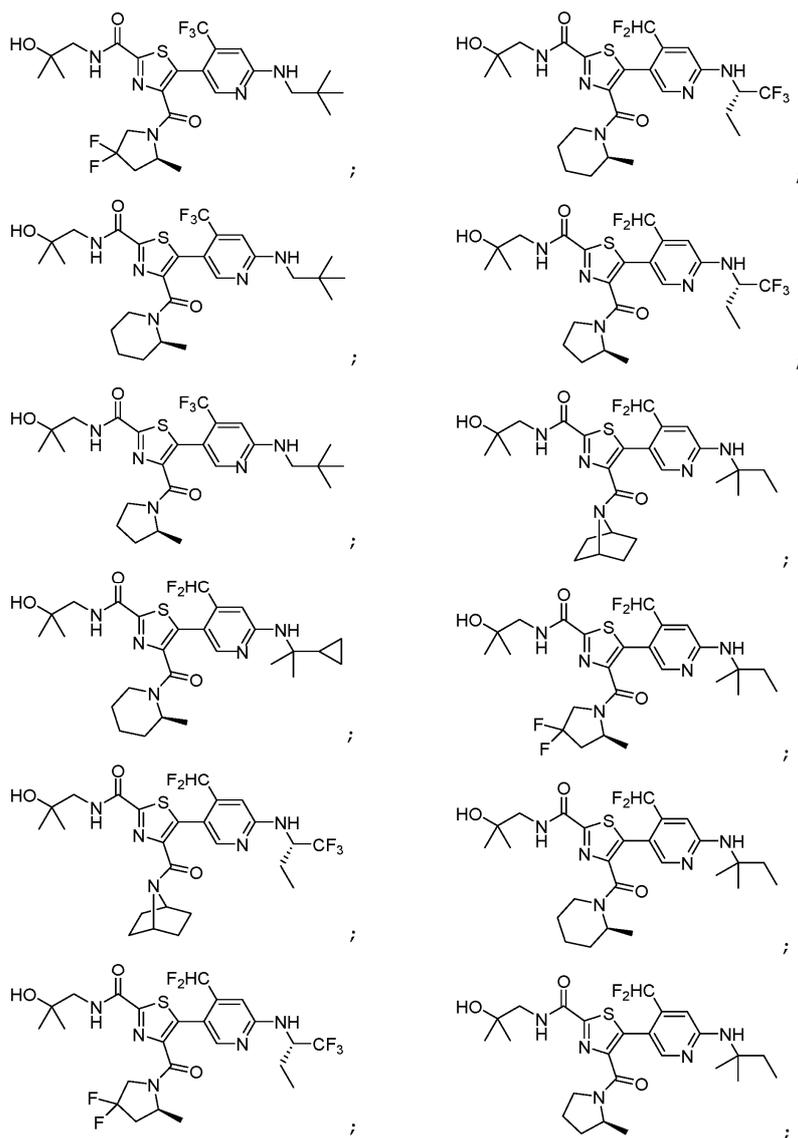
Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из

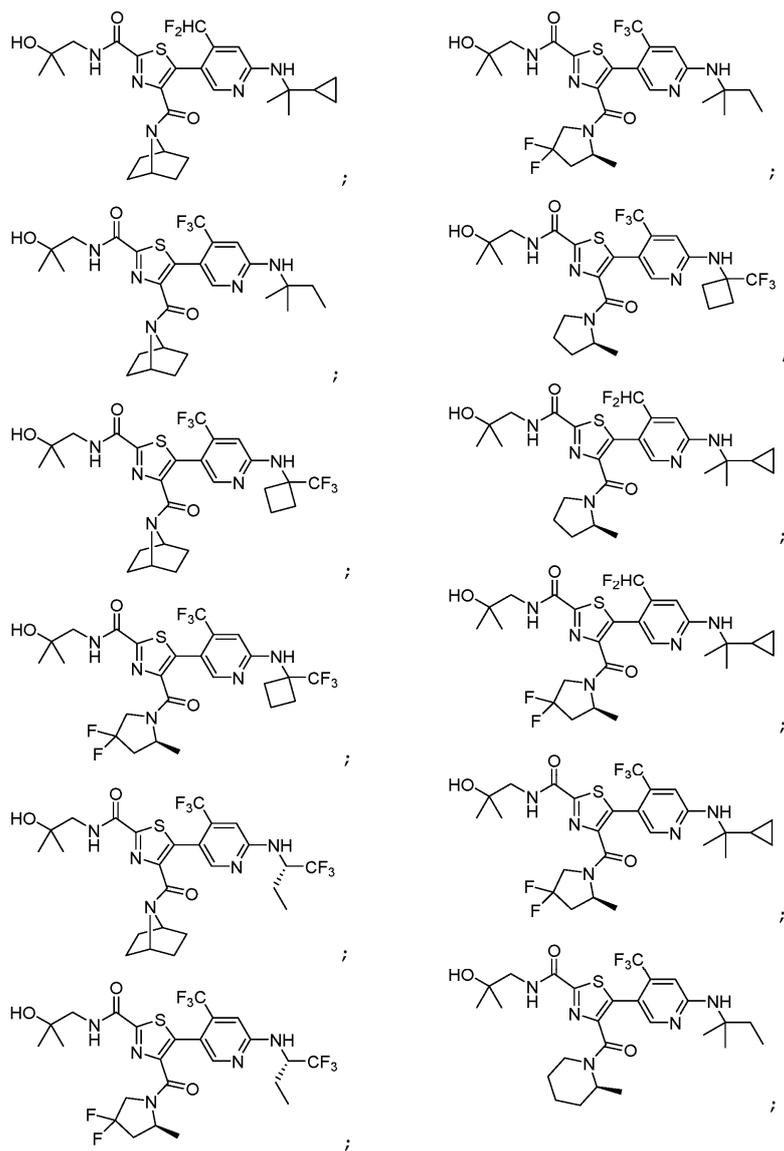


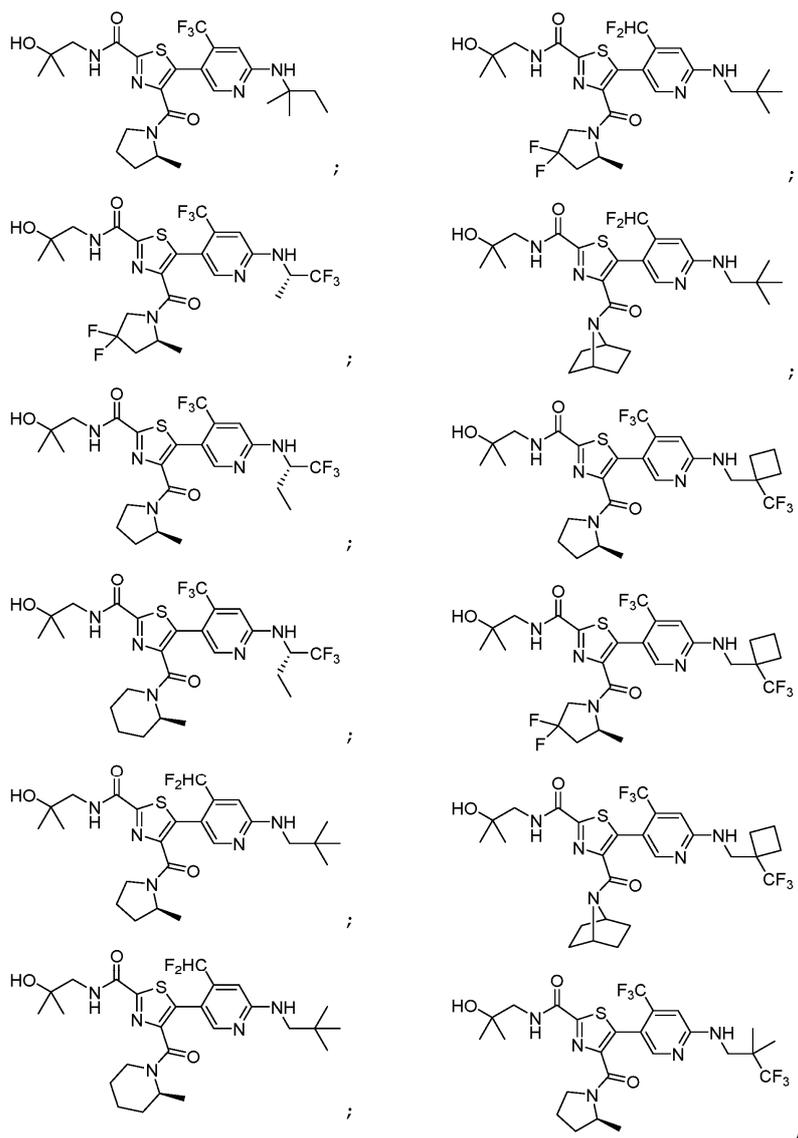


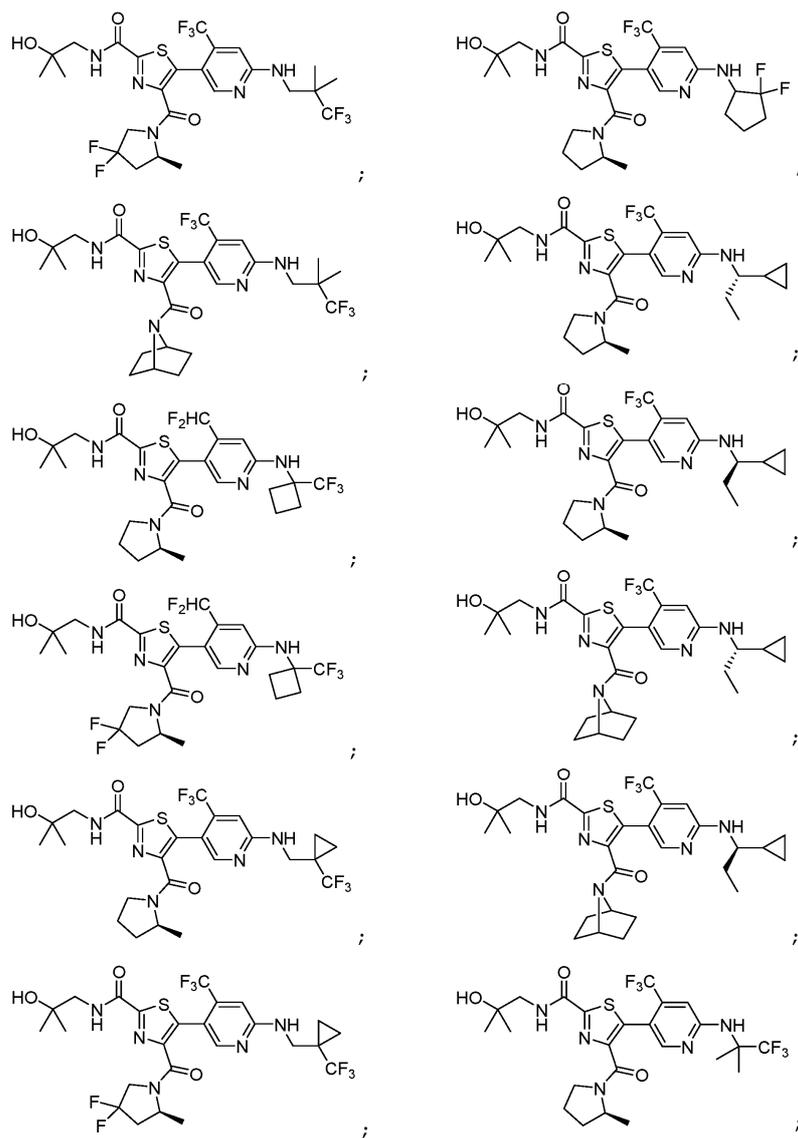


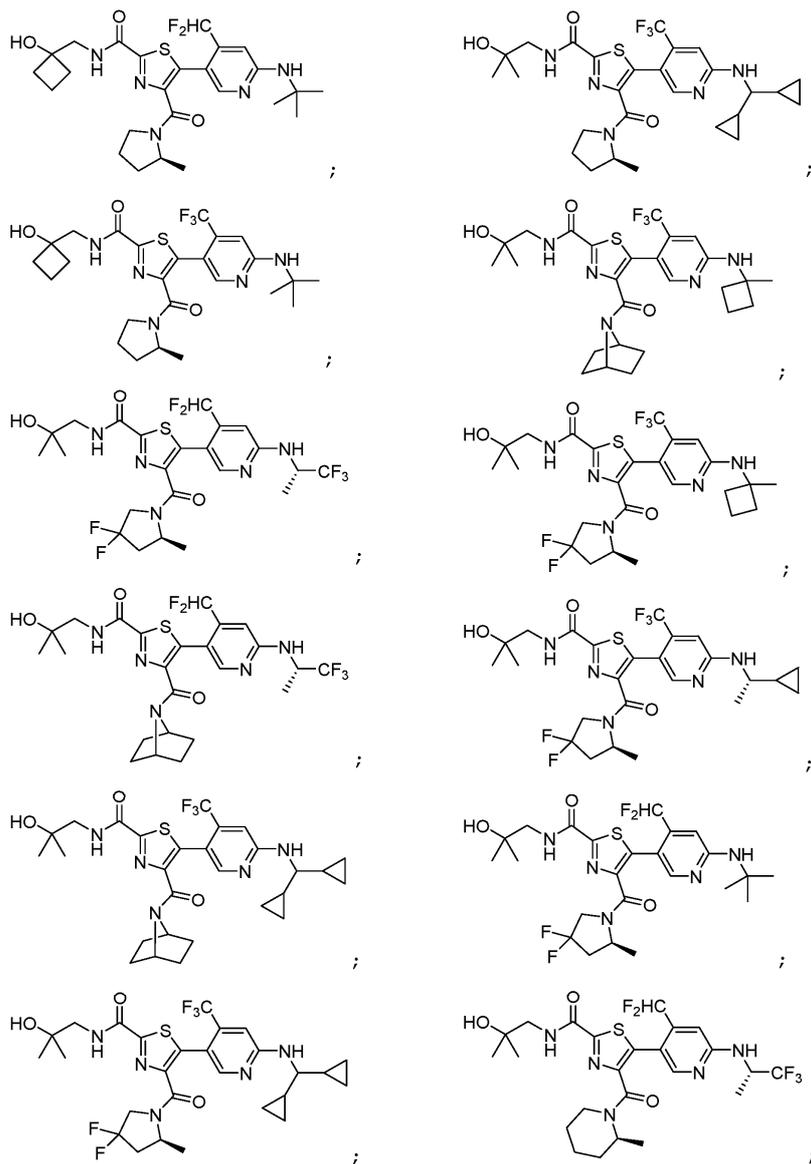


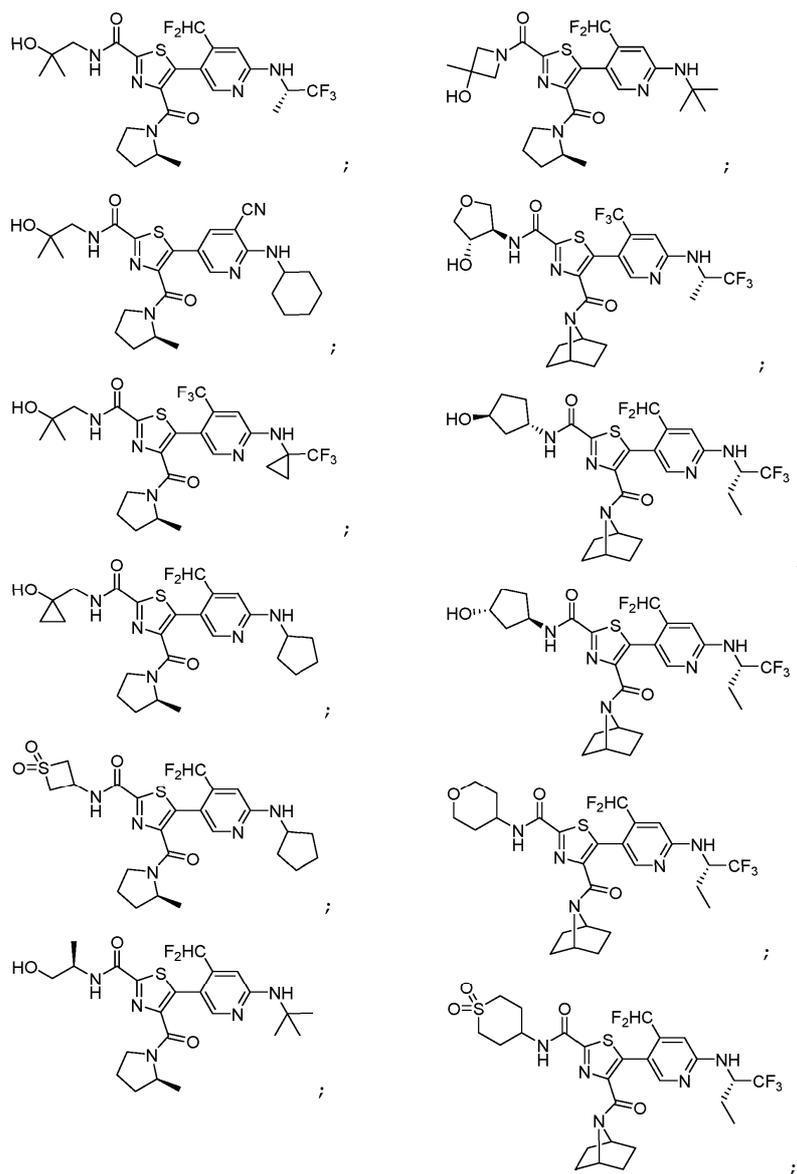


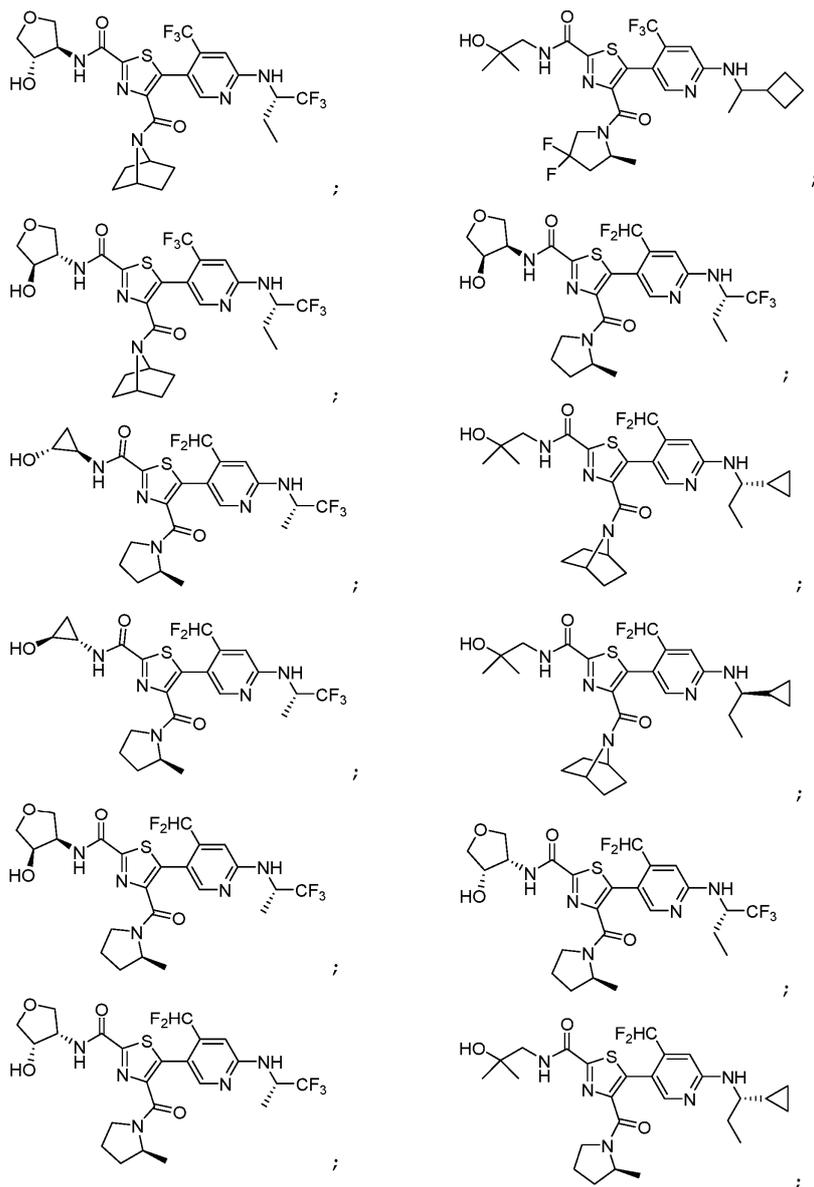


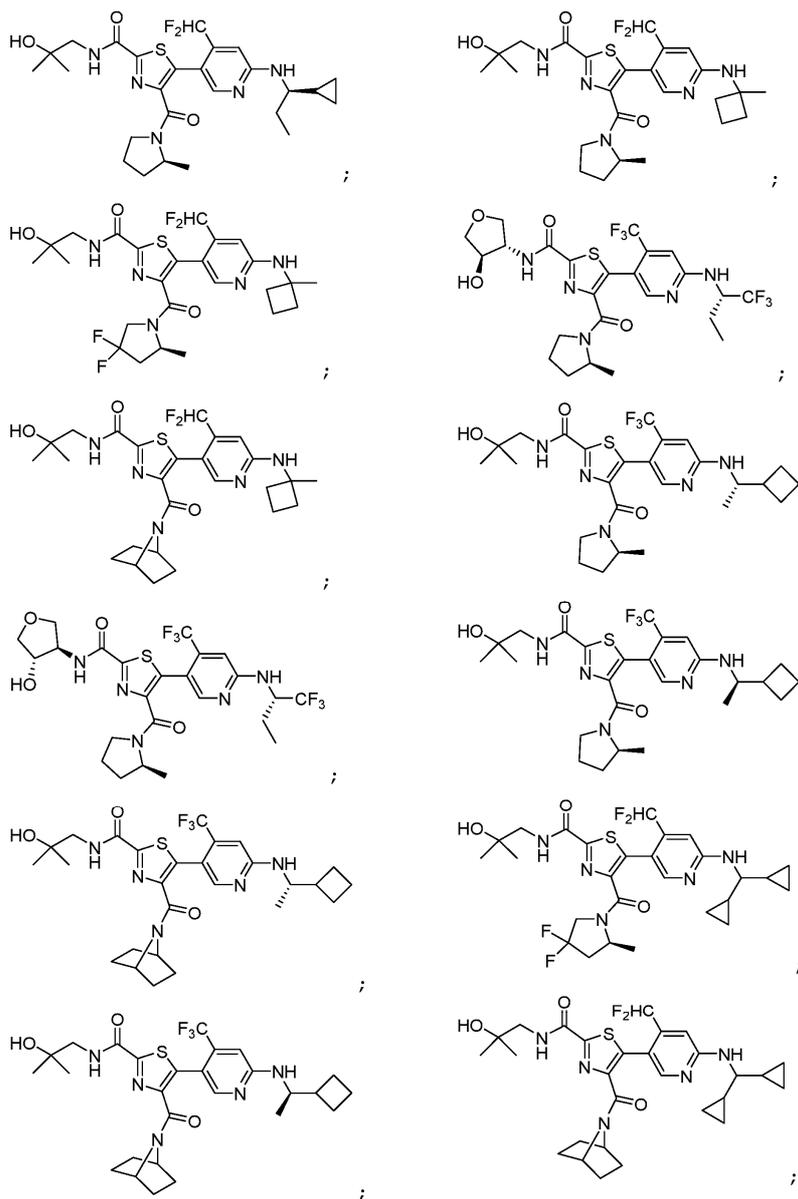


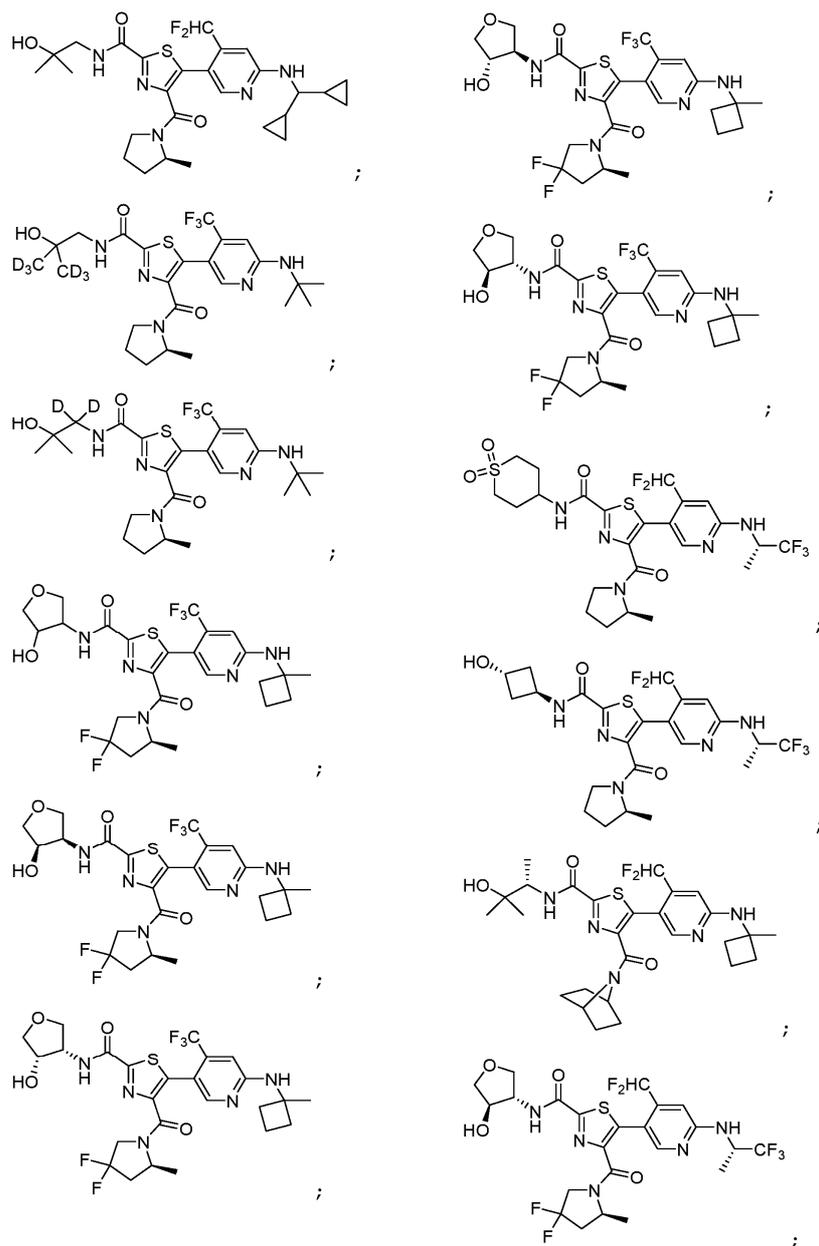


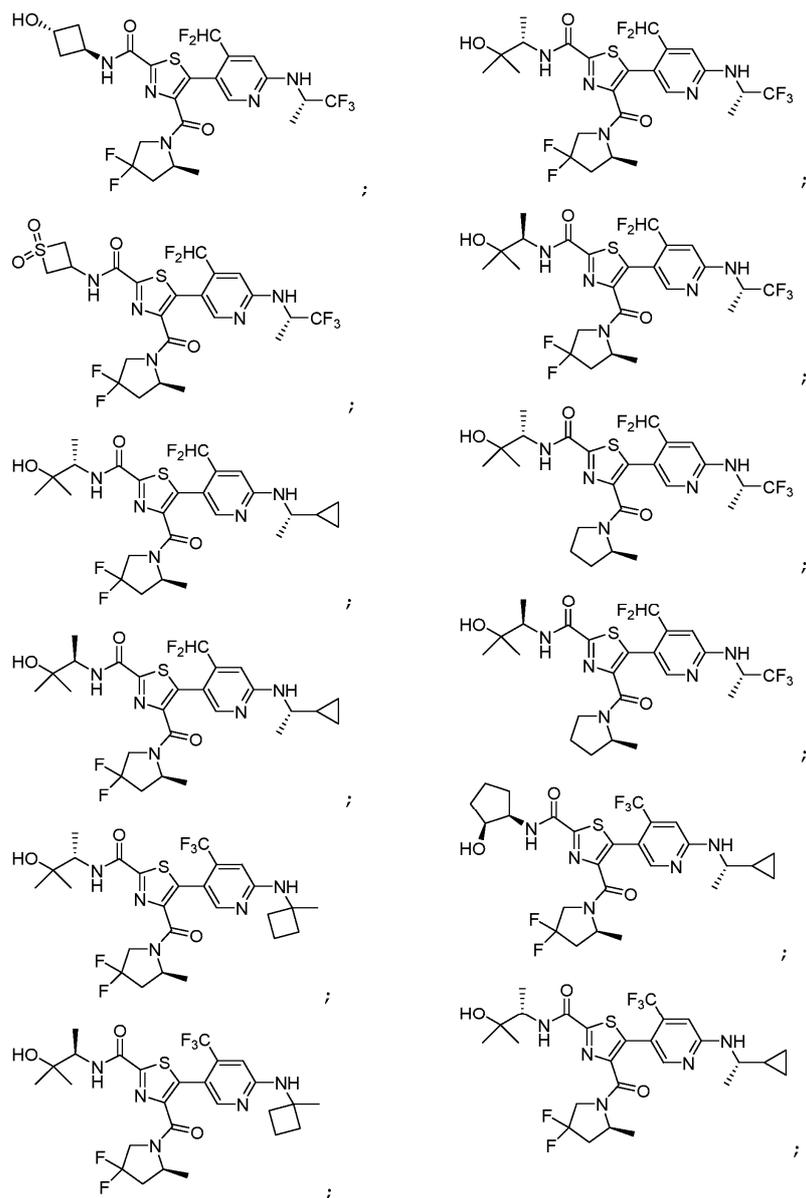


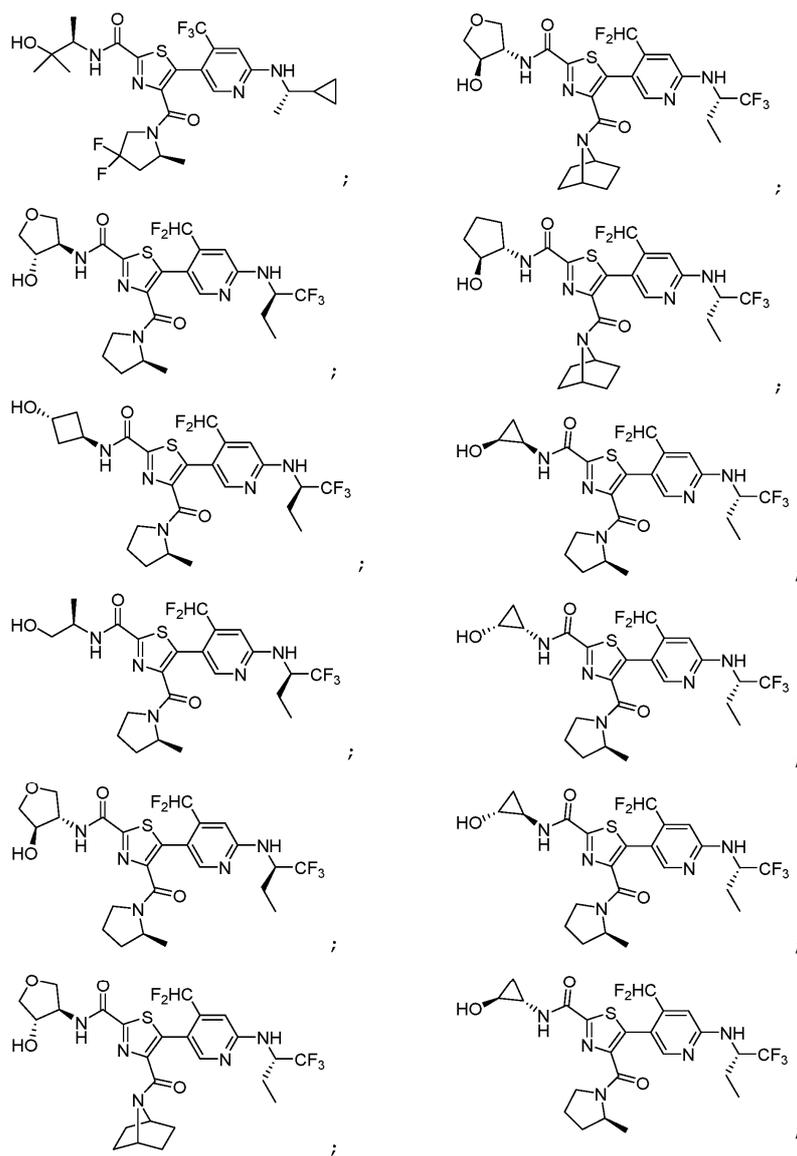


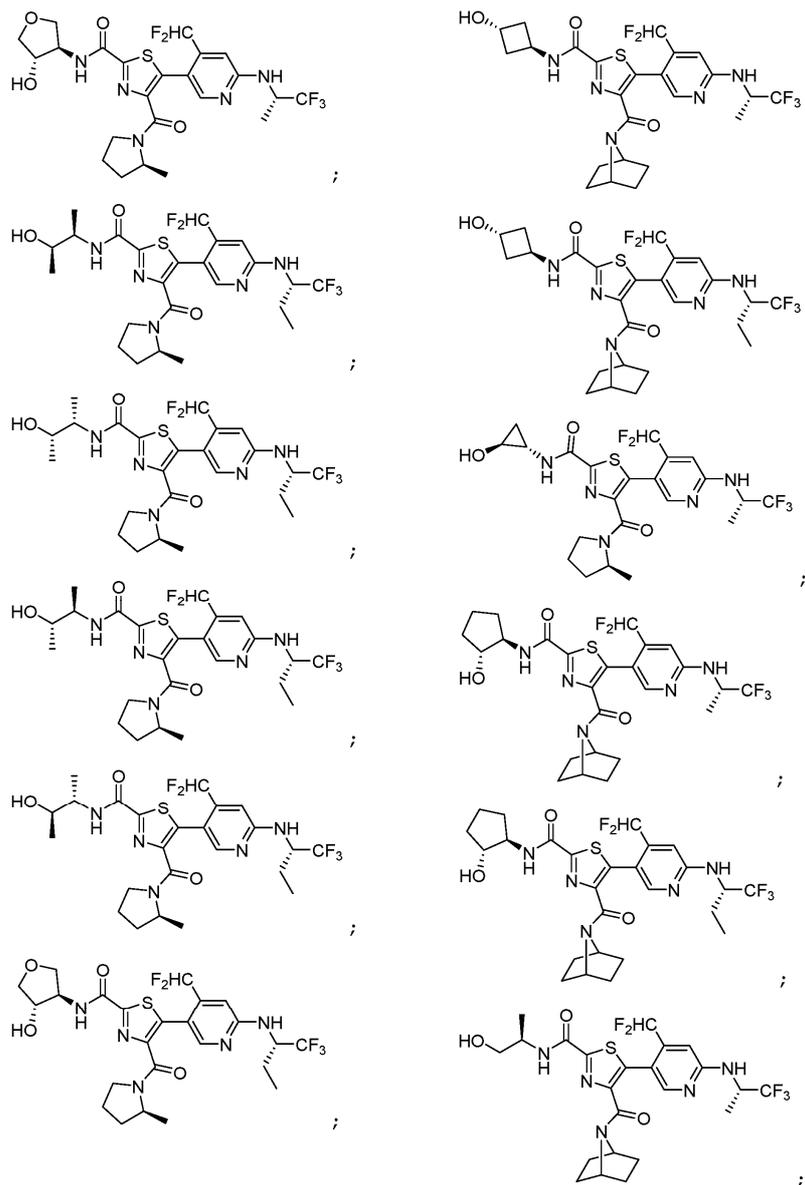


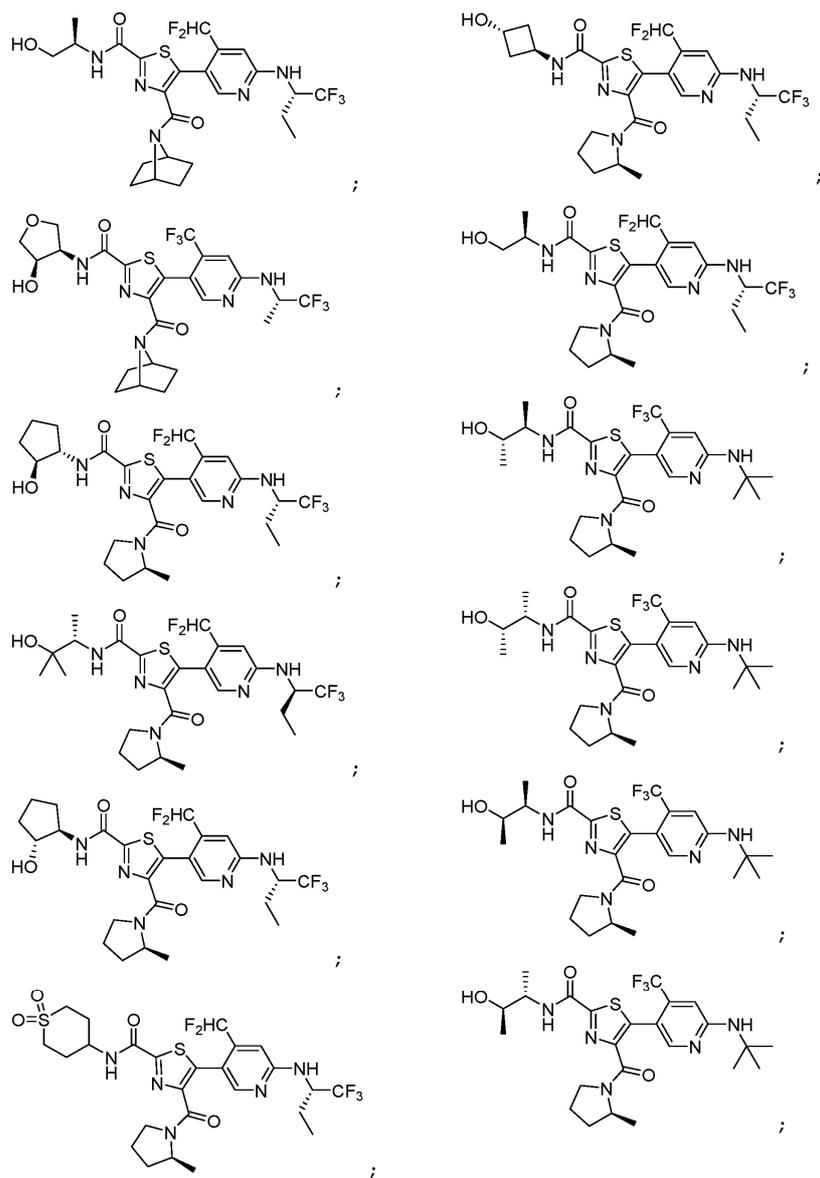


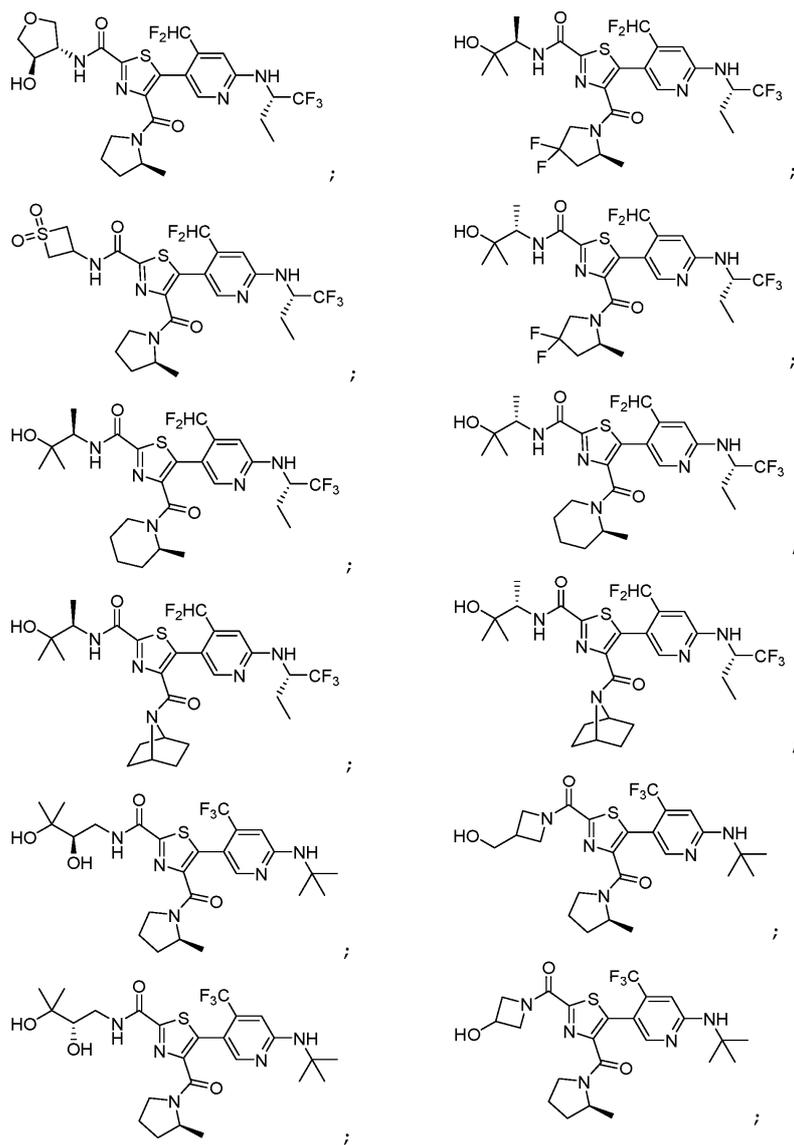


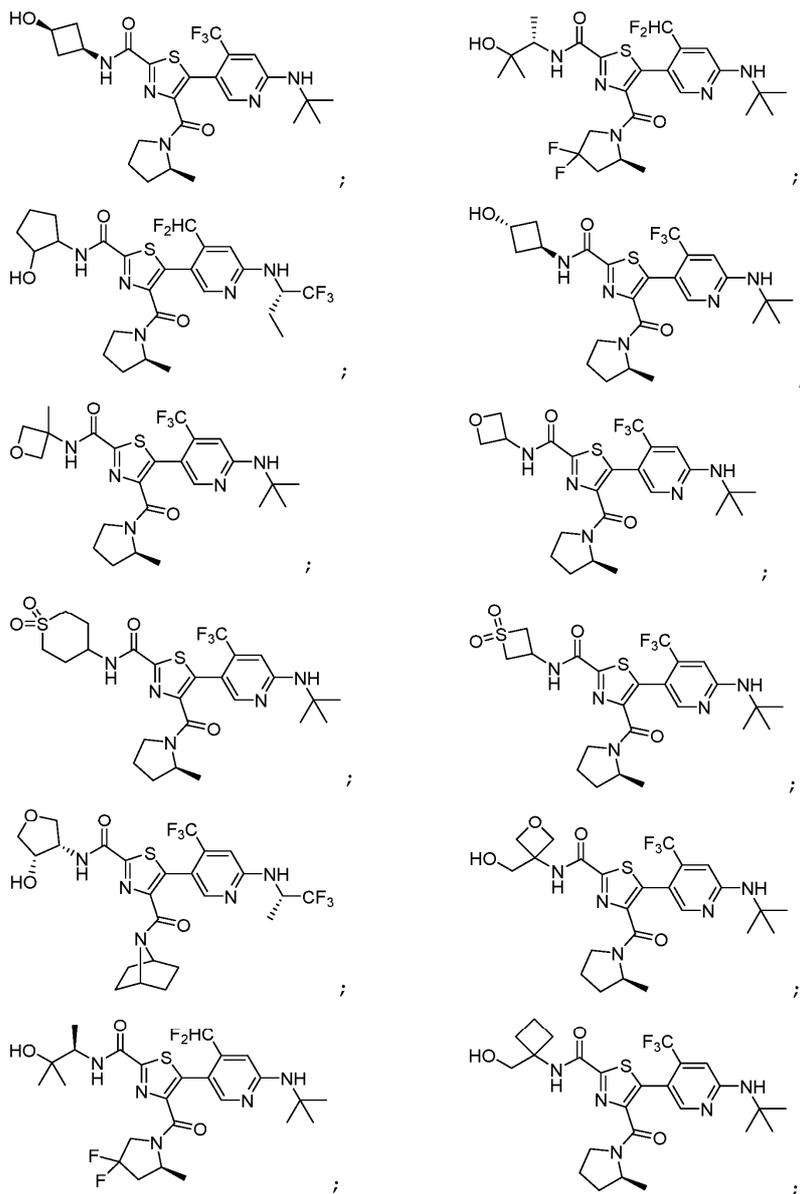


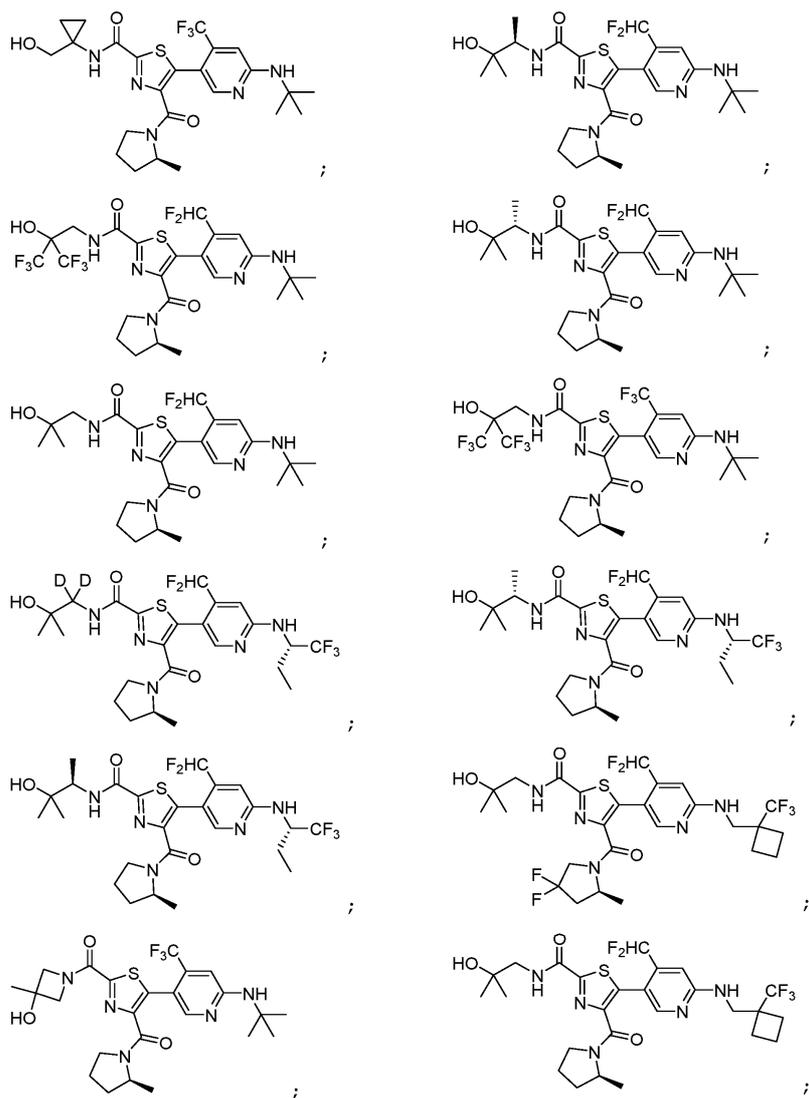


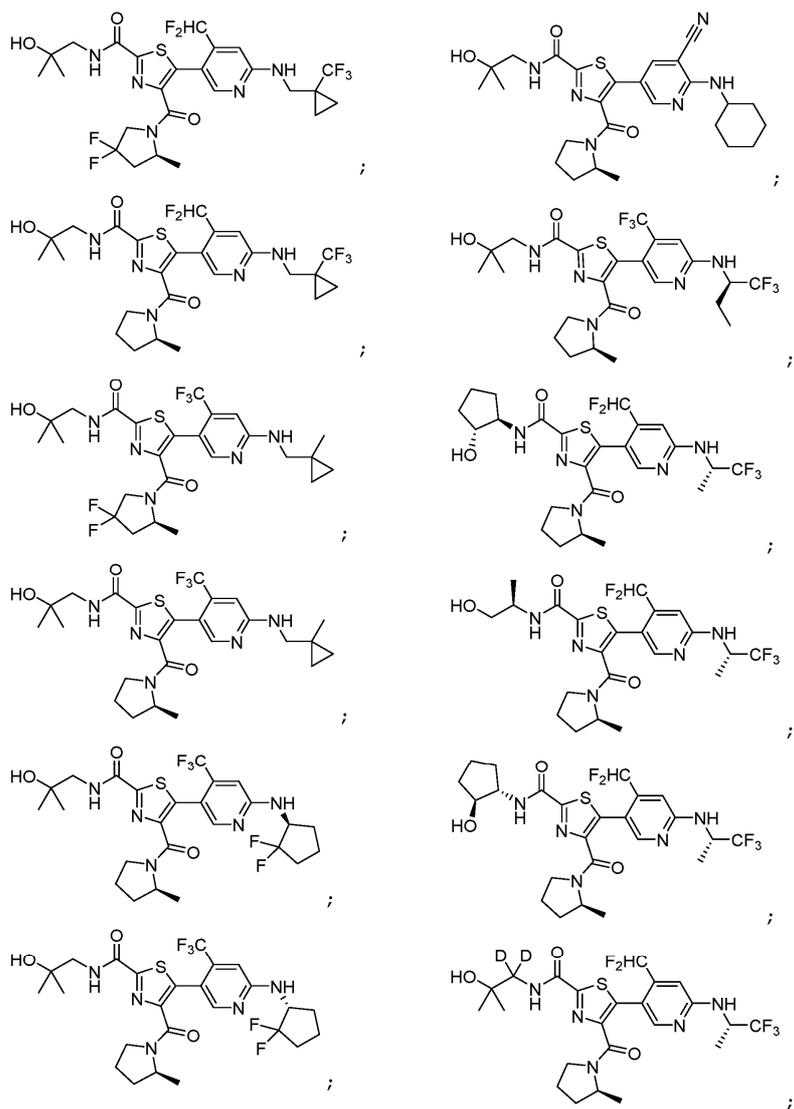


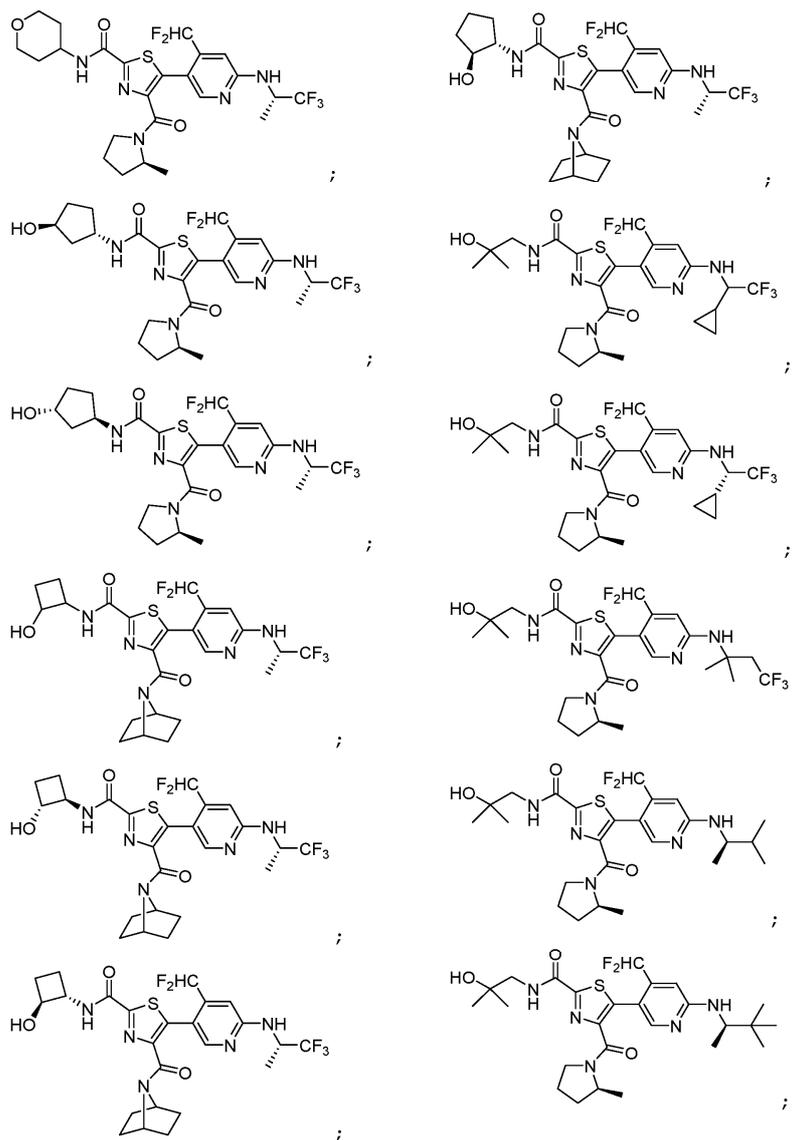


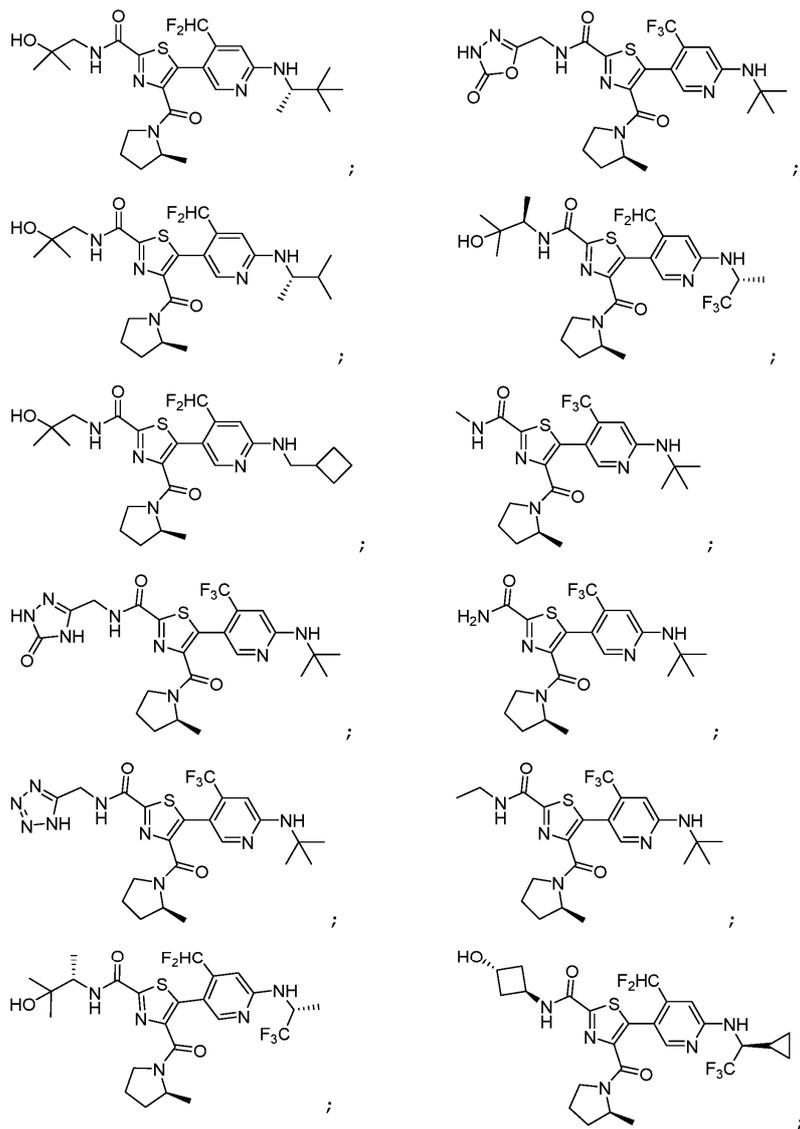


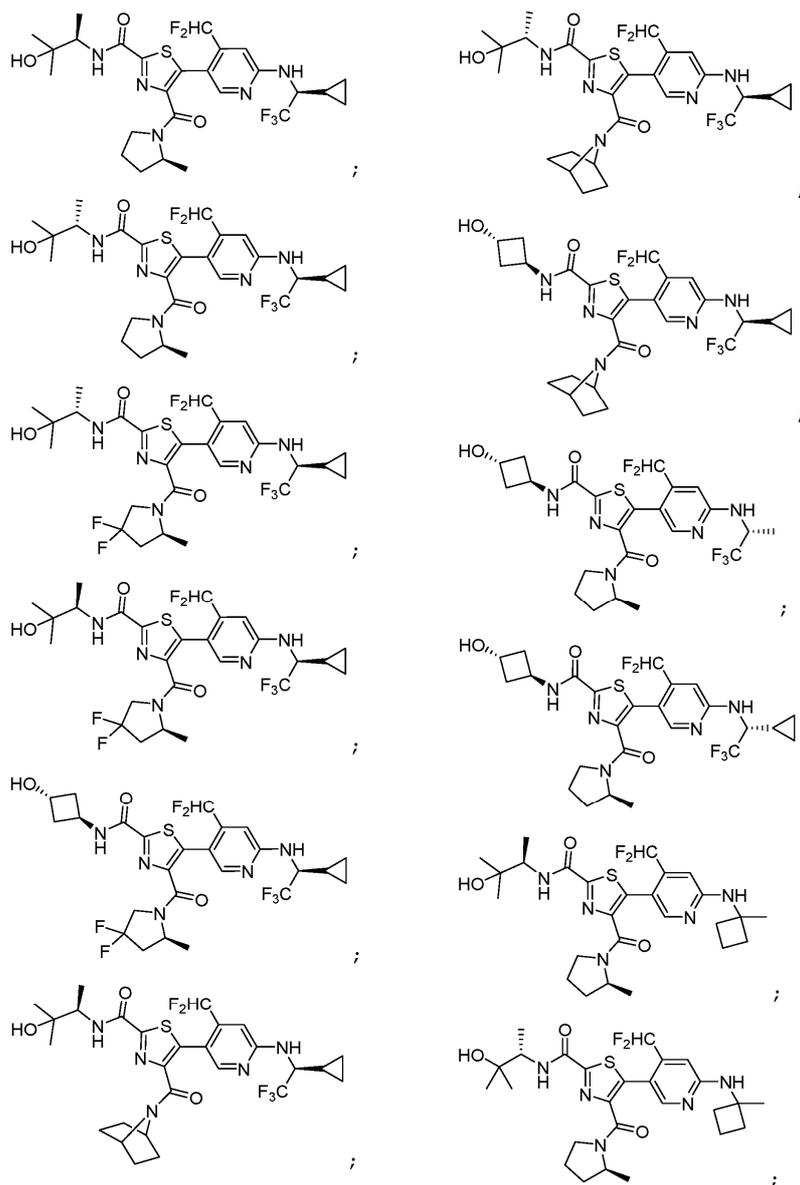


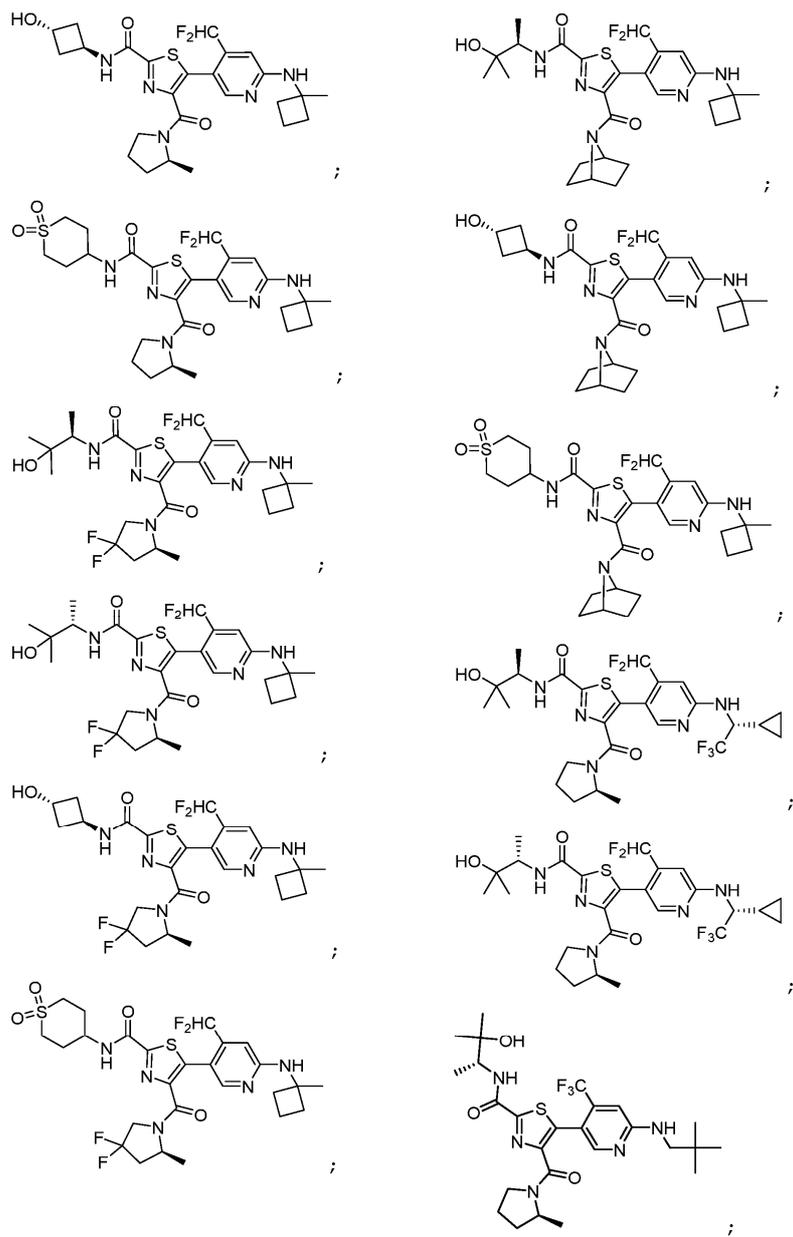


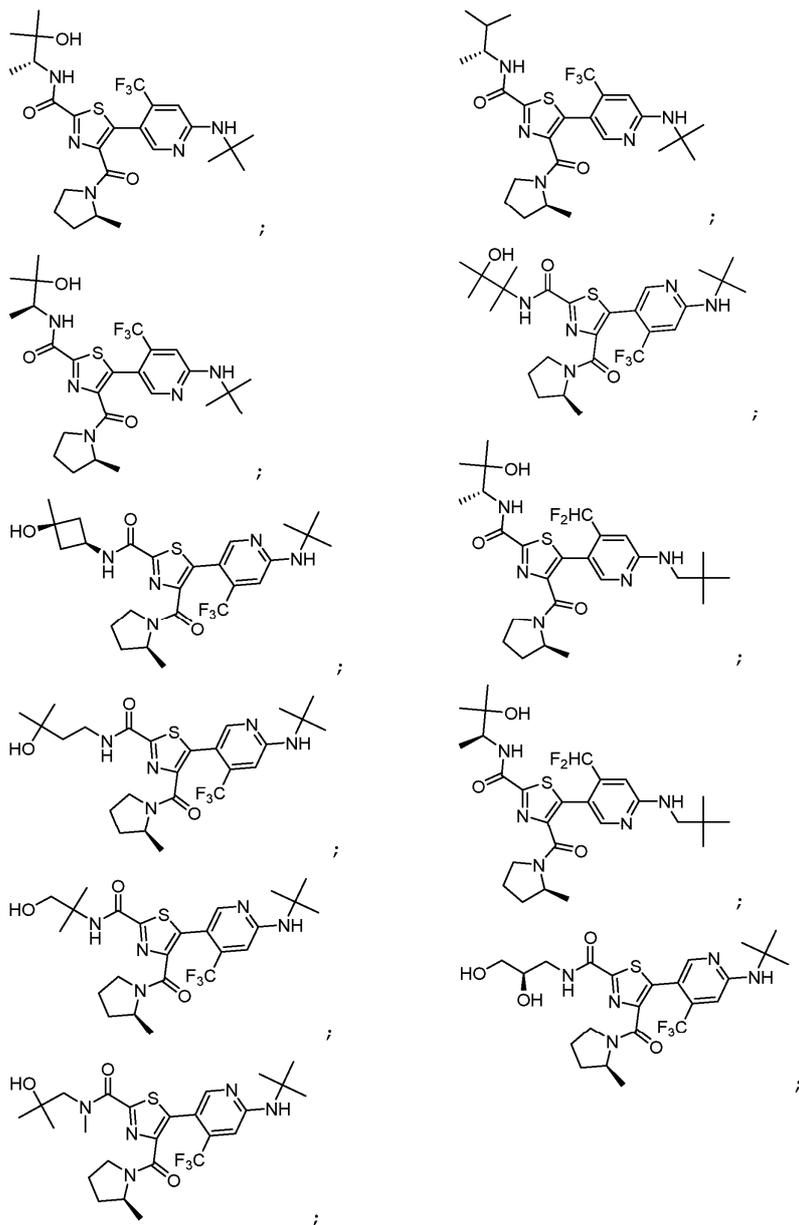


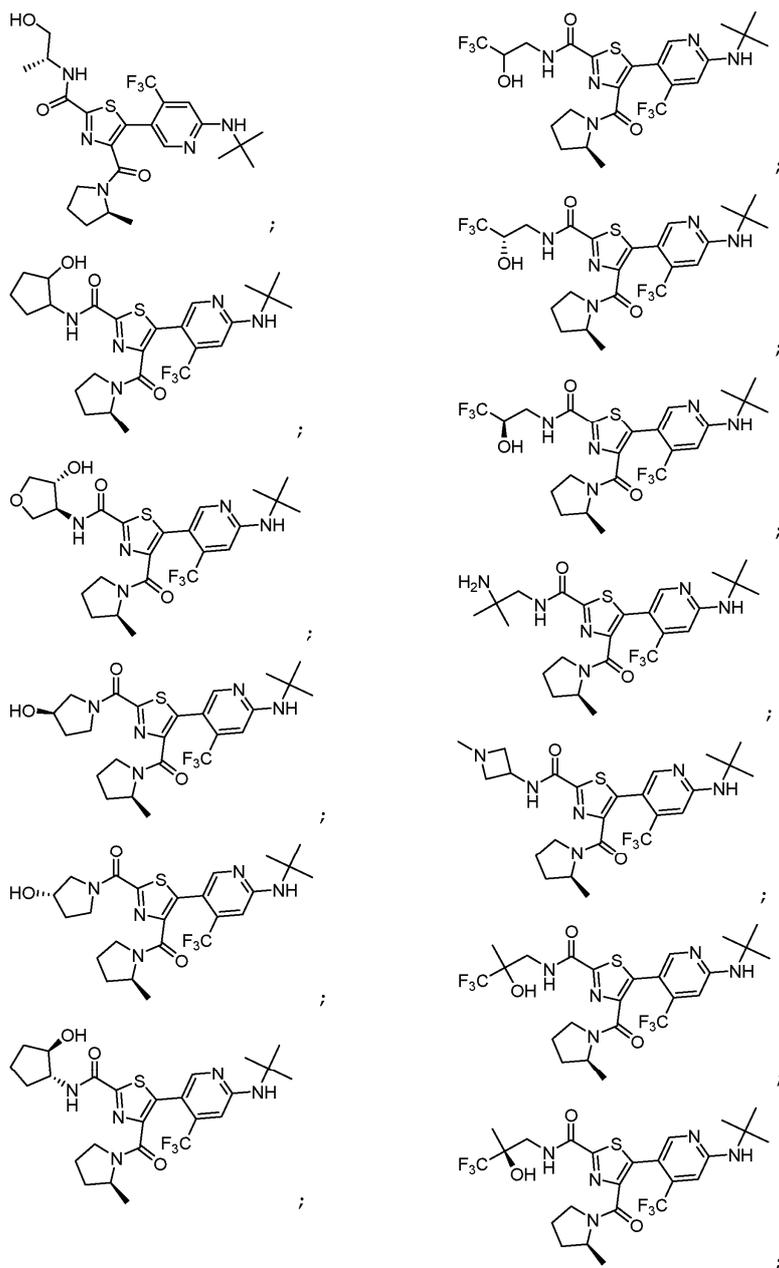


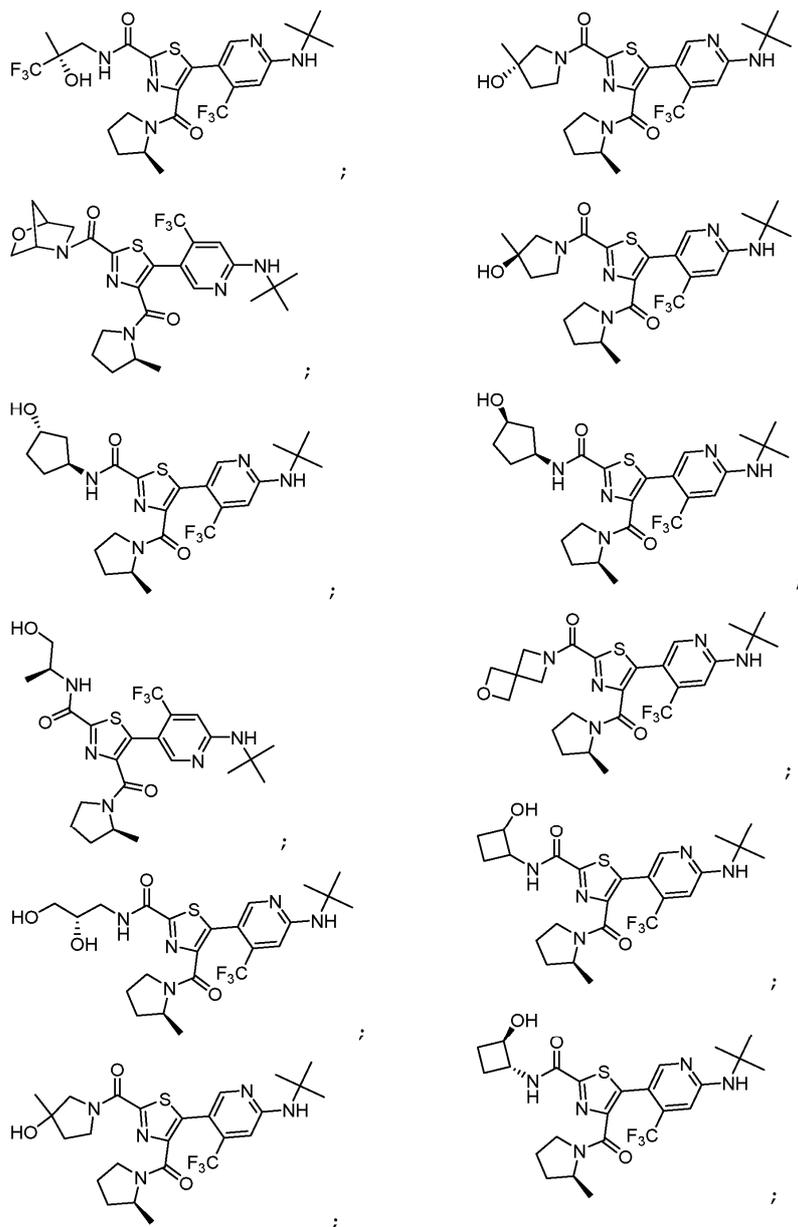


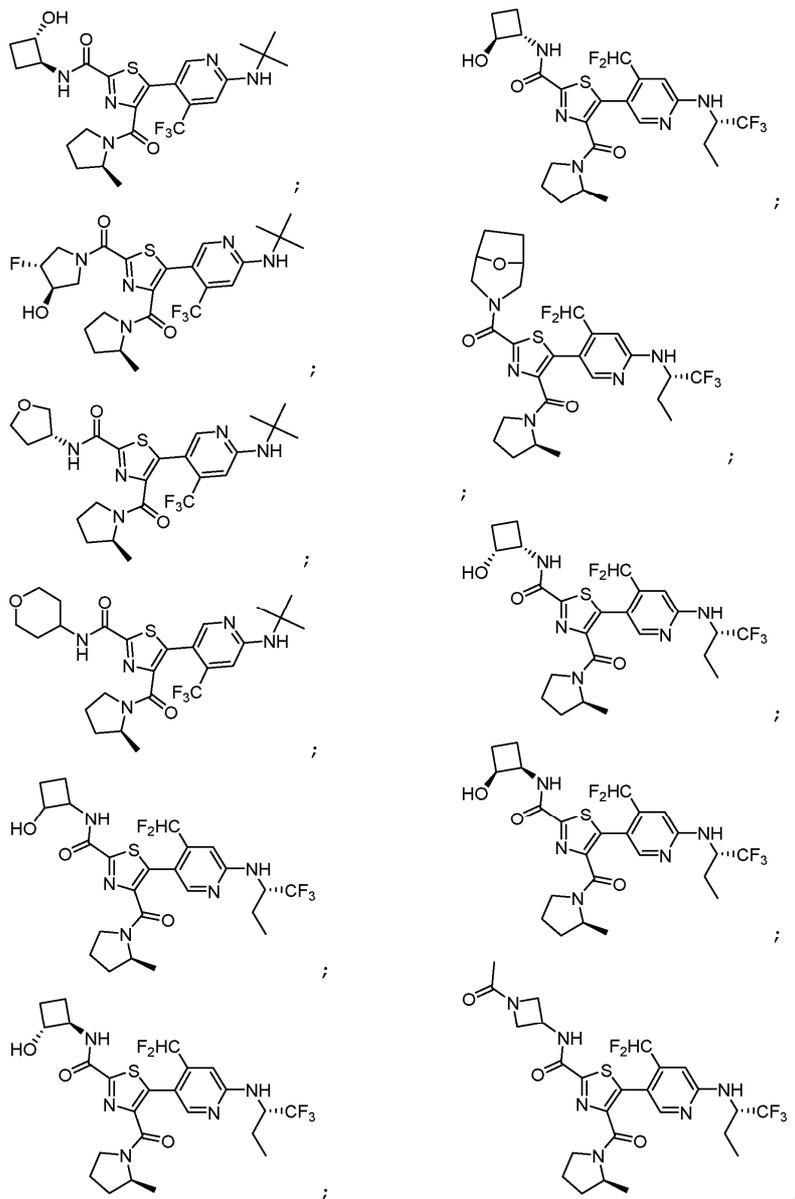


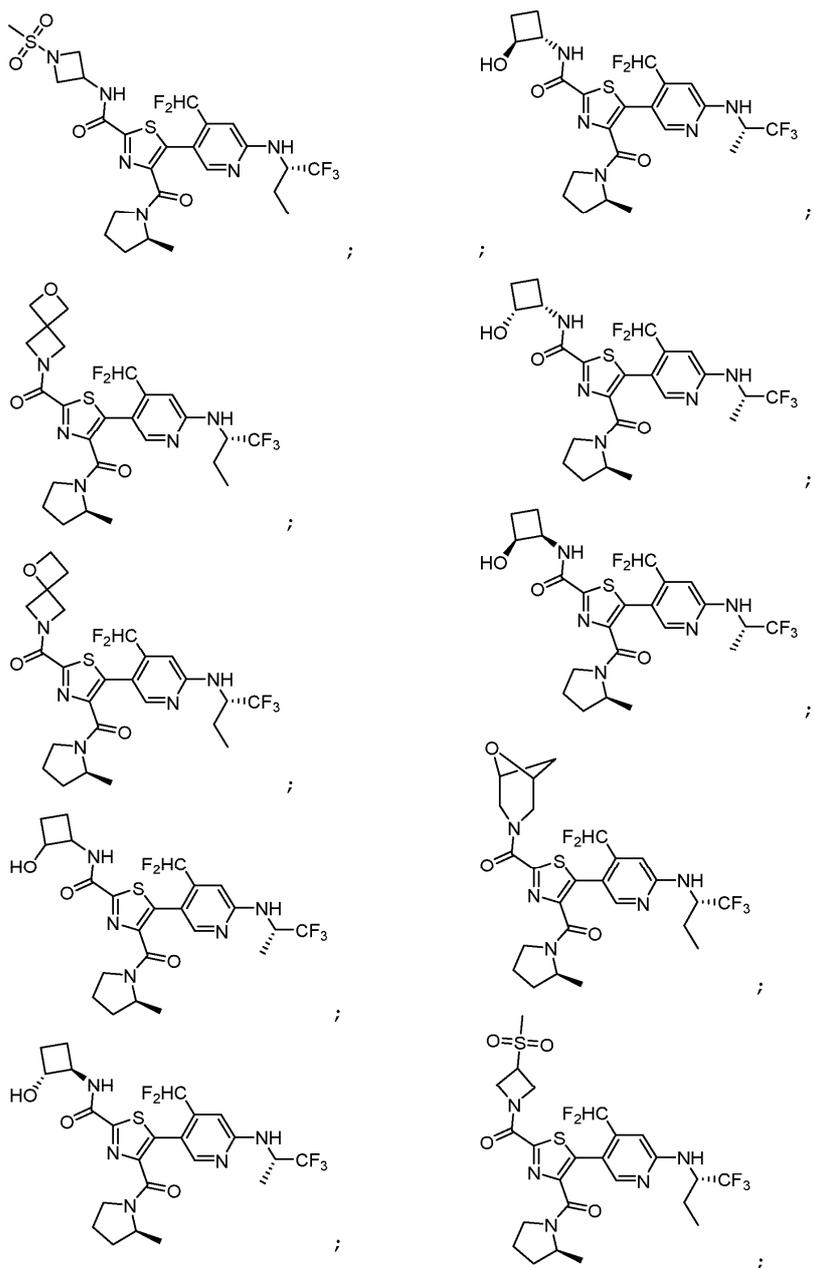


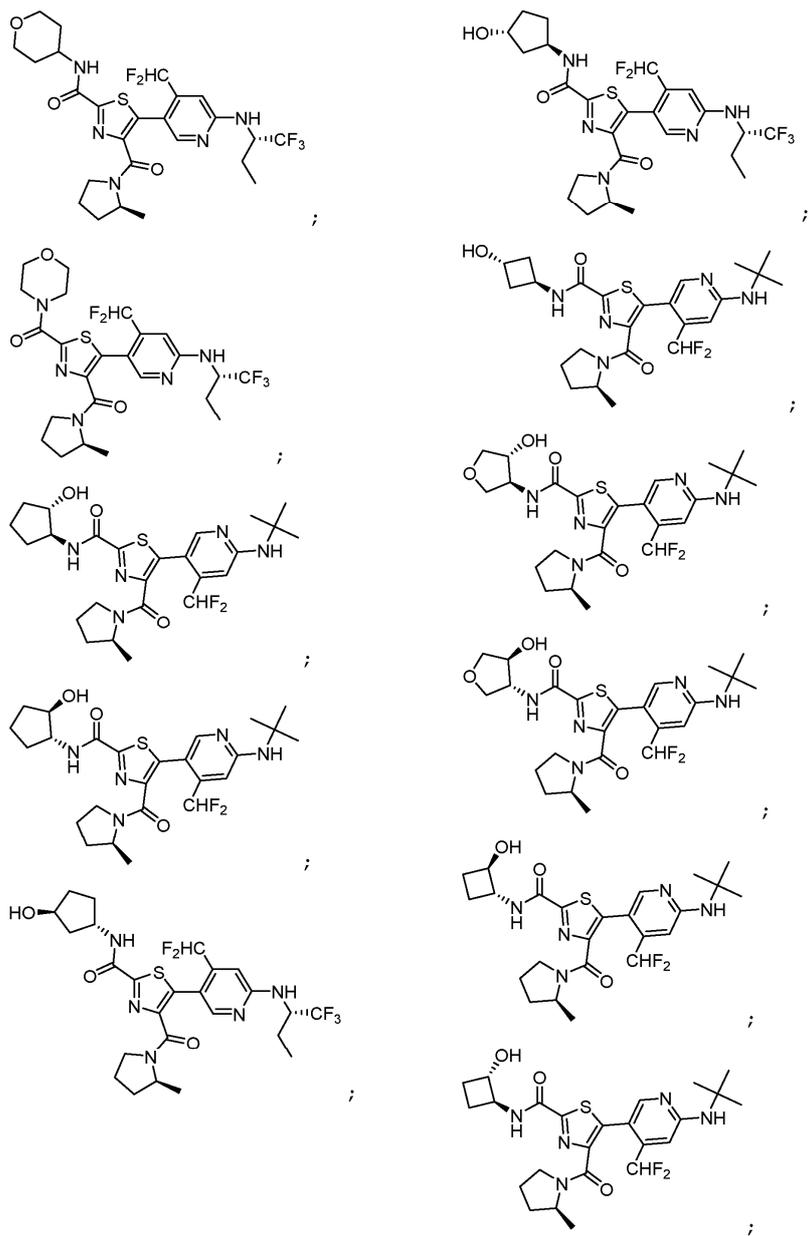


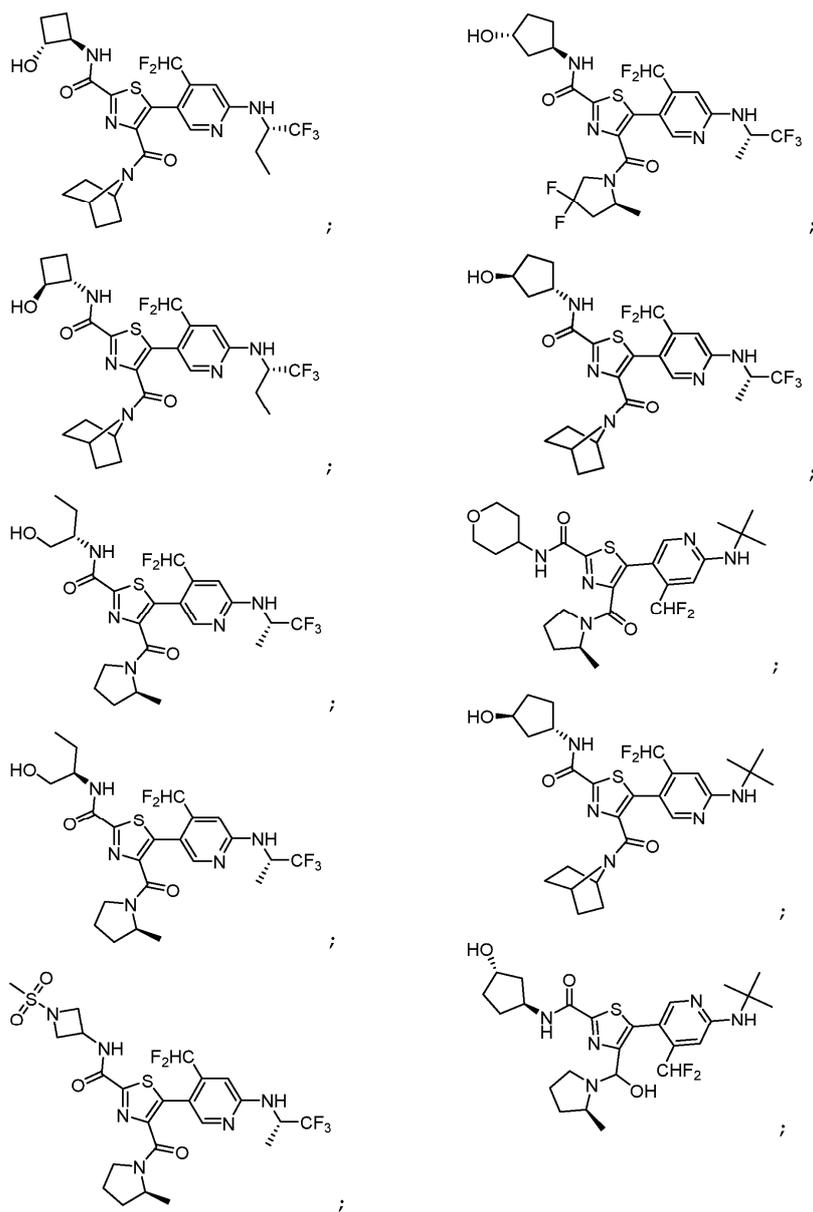


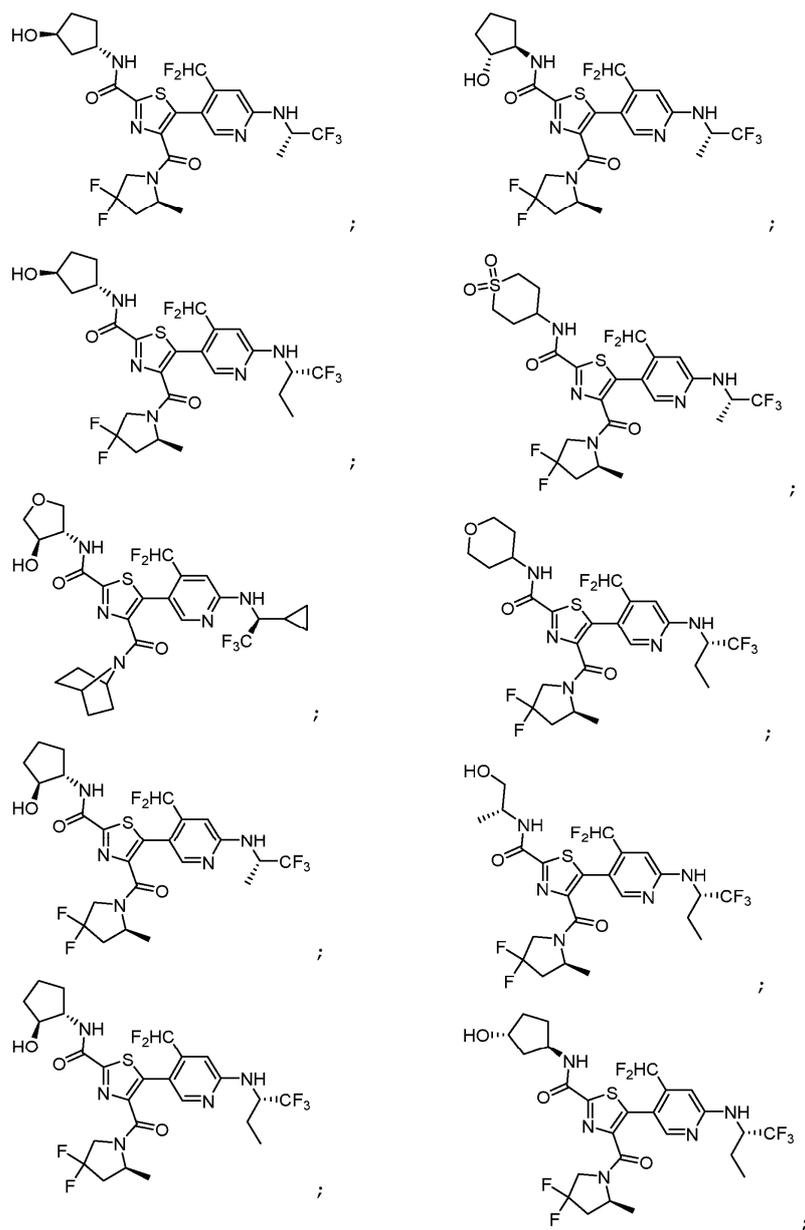


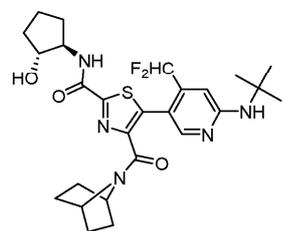
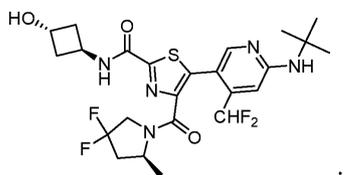
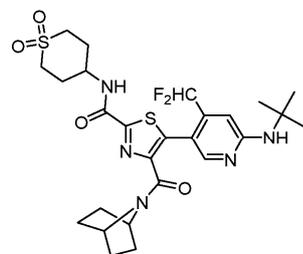
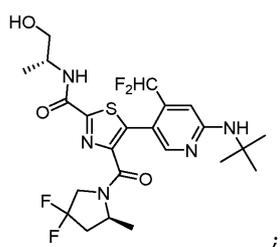
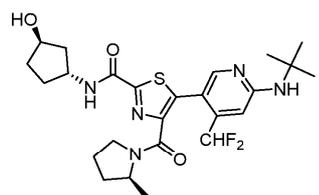
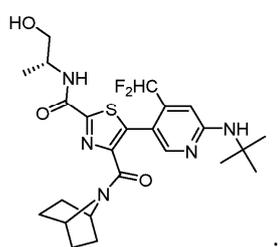
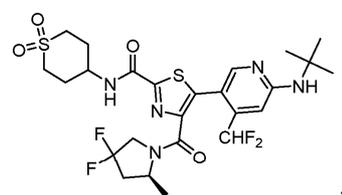
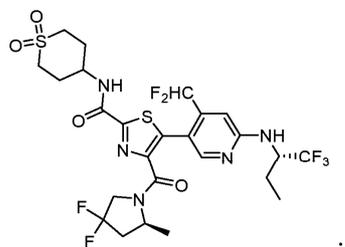
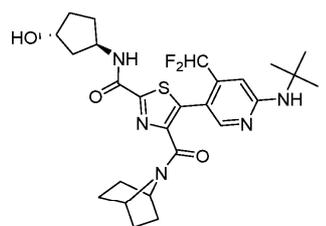
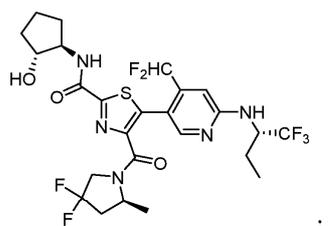


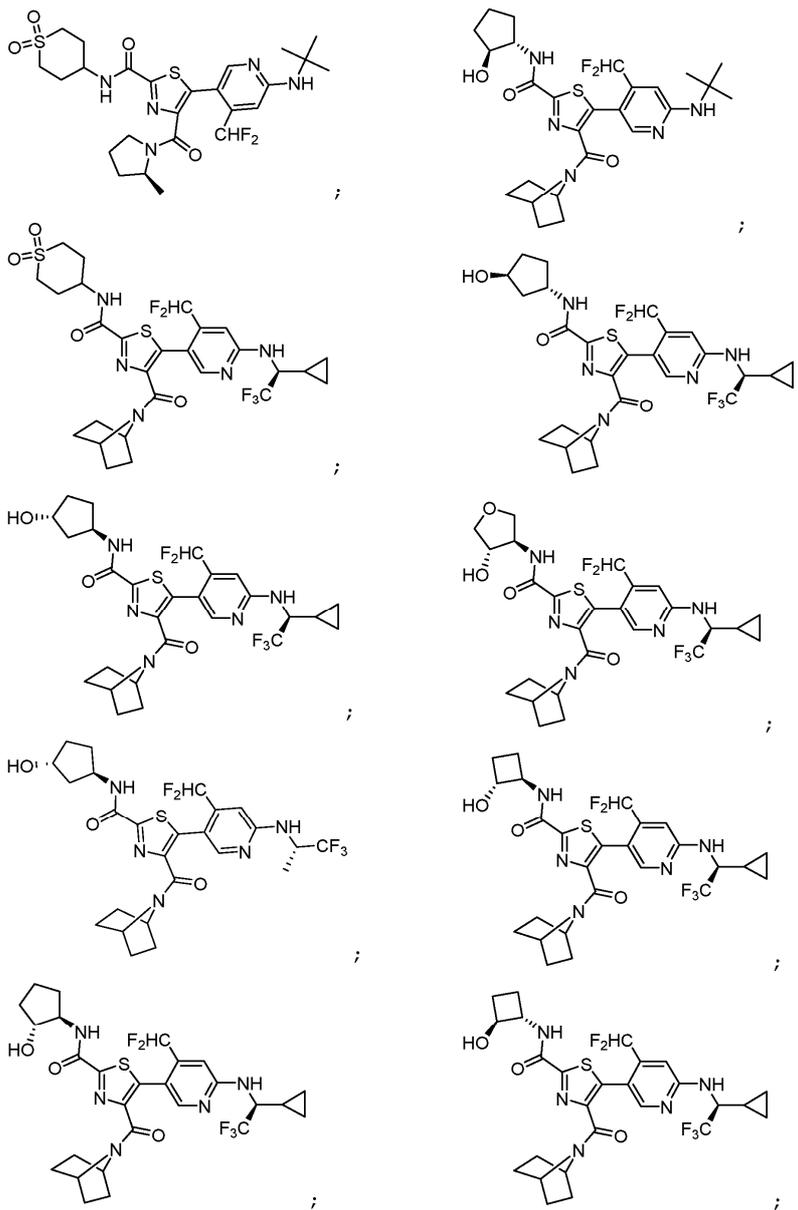


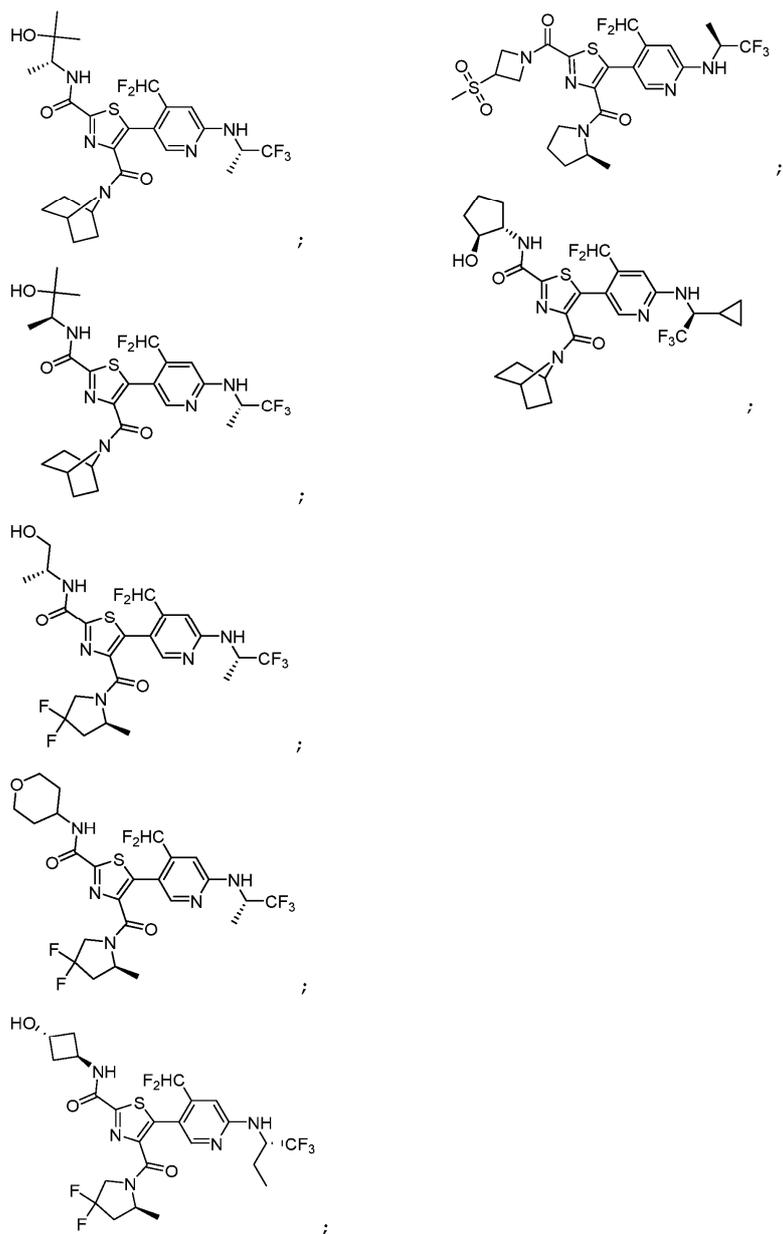






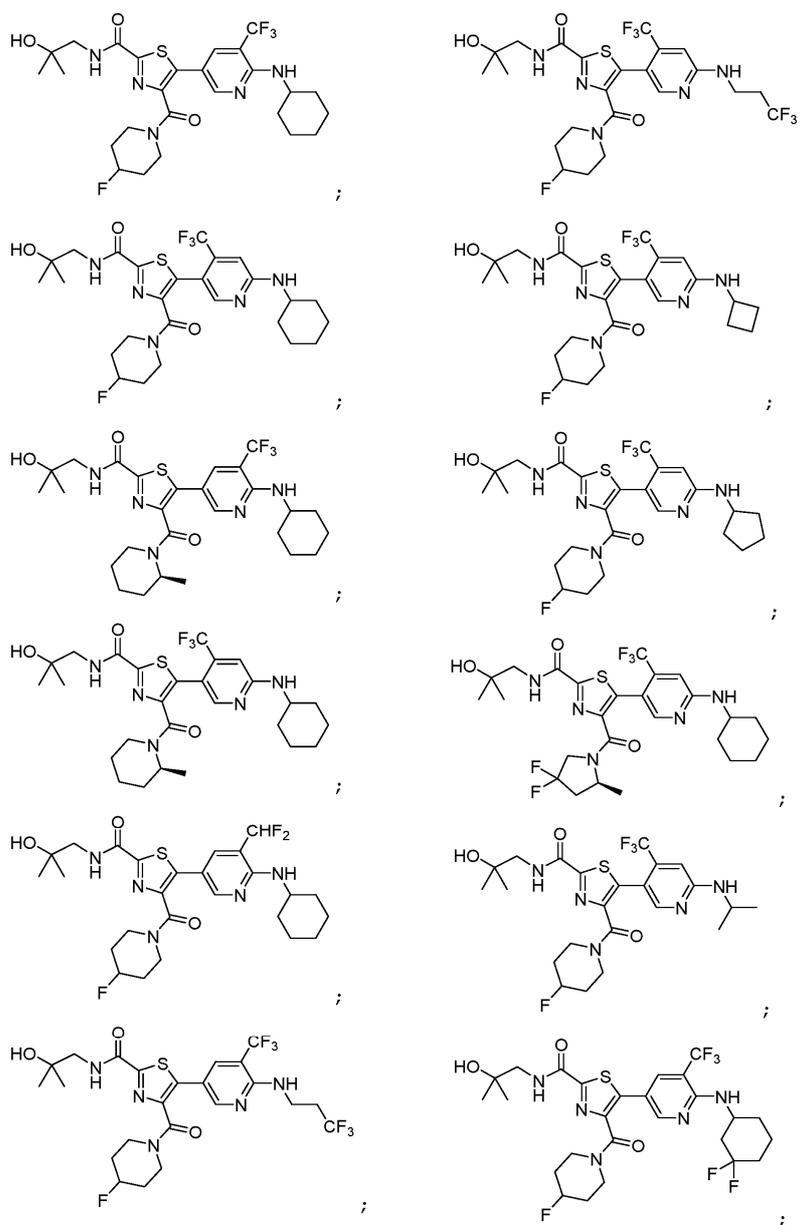


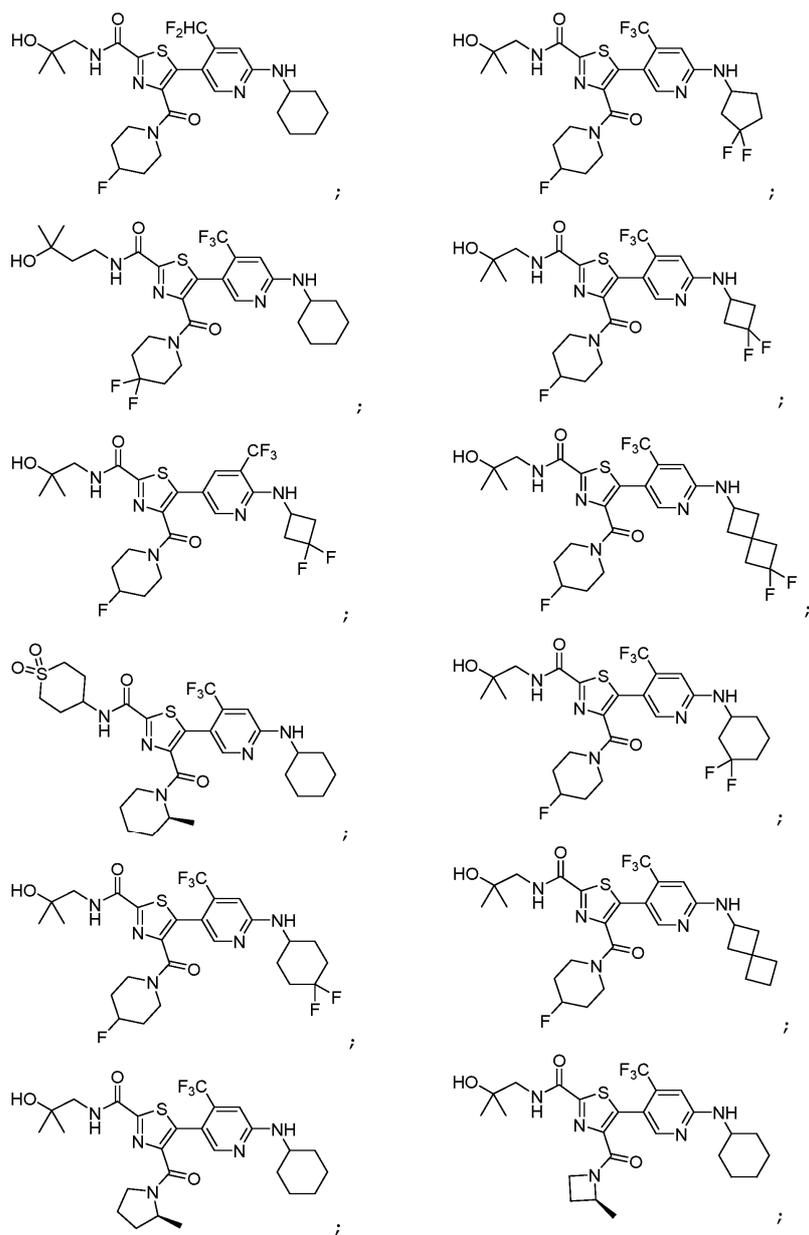


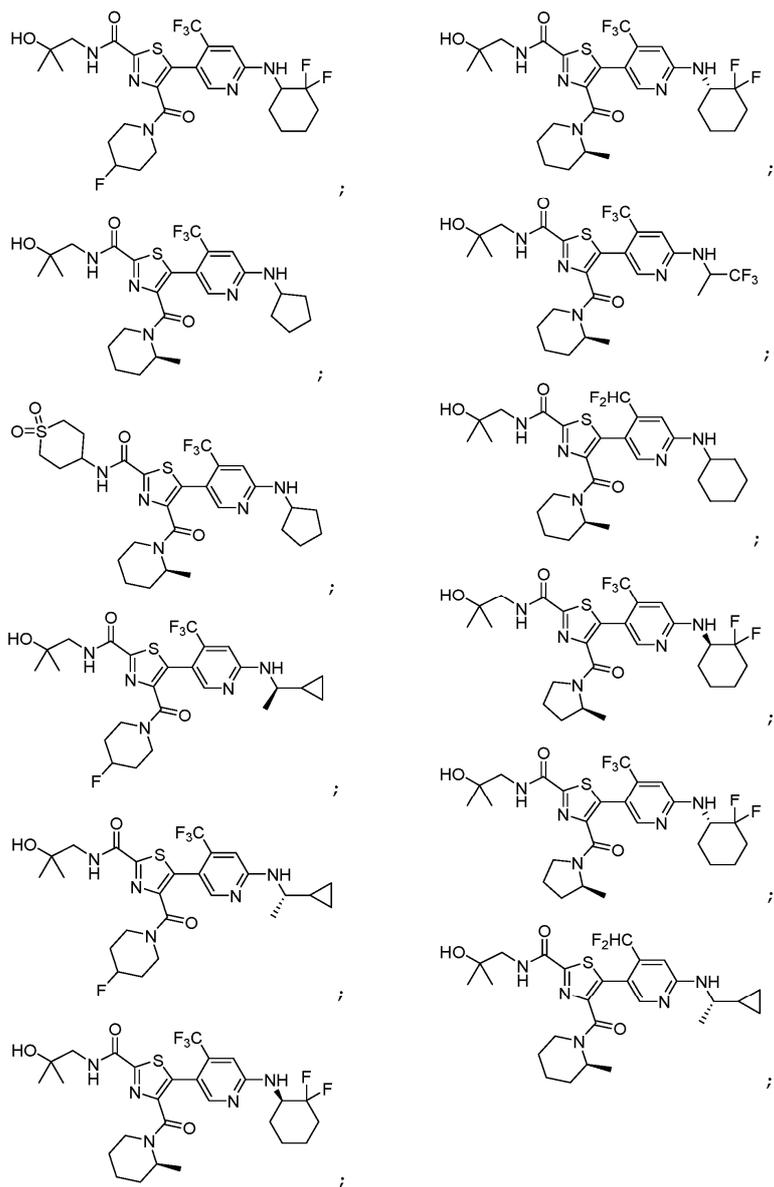


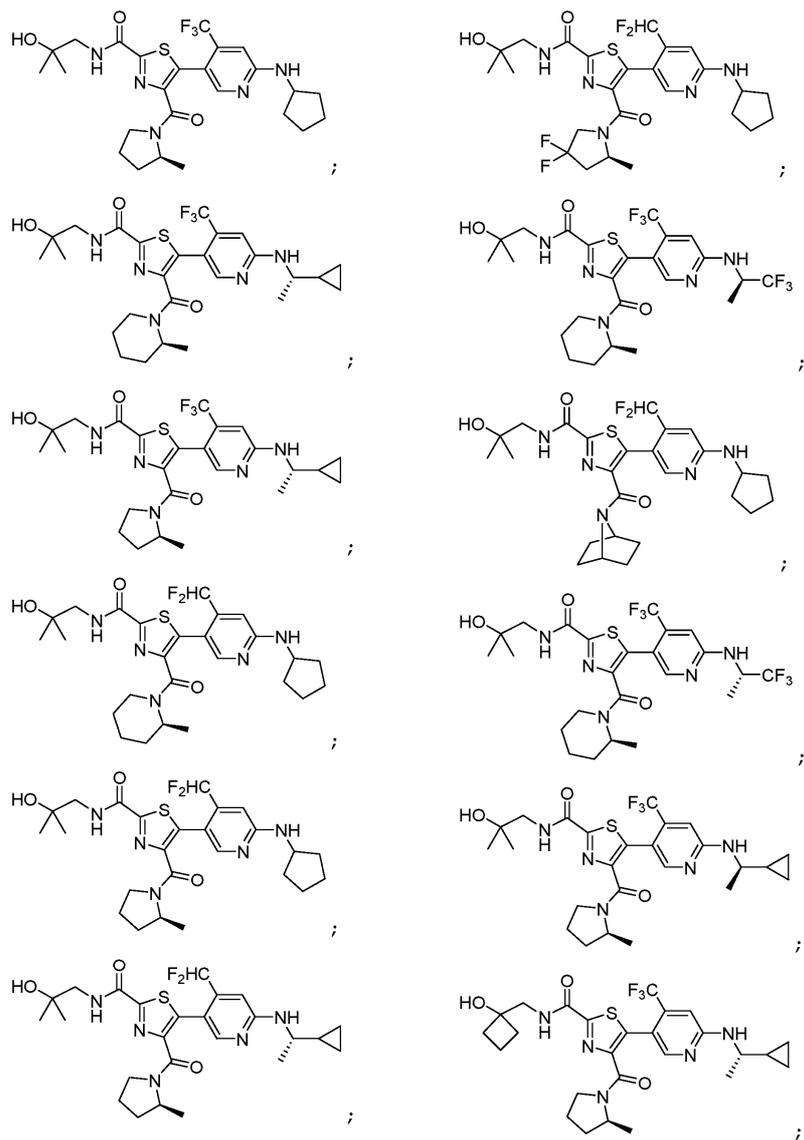
и его фармацевтически приемлемые соли.

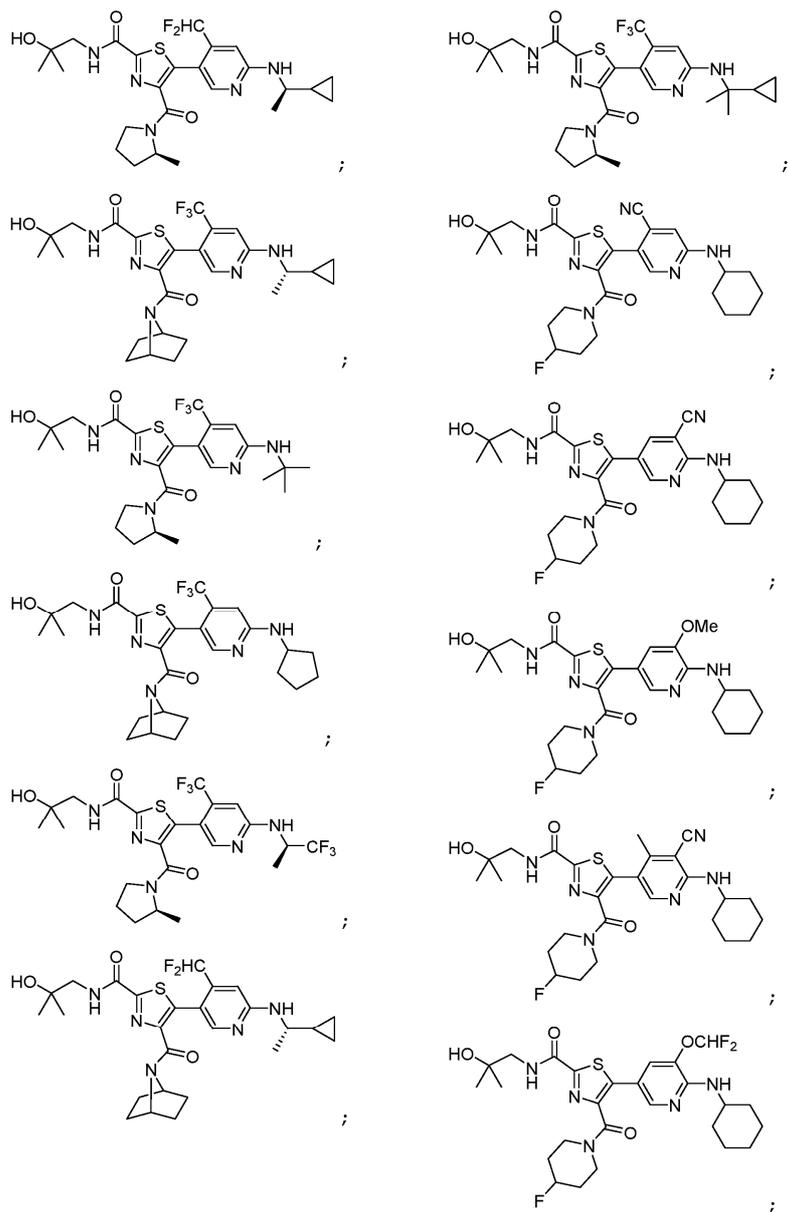
Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из

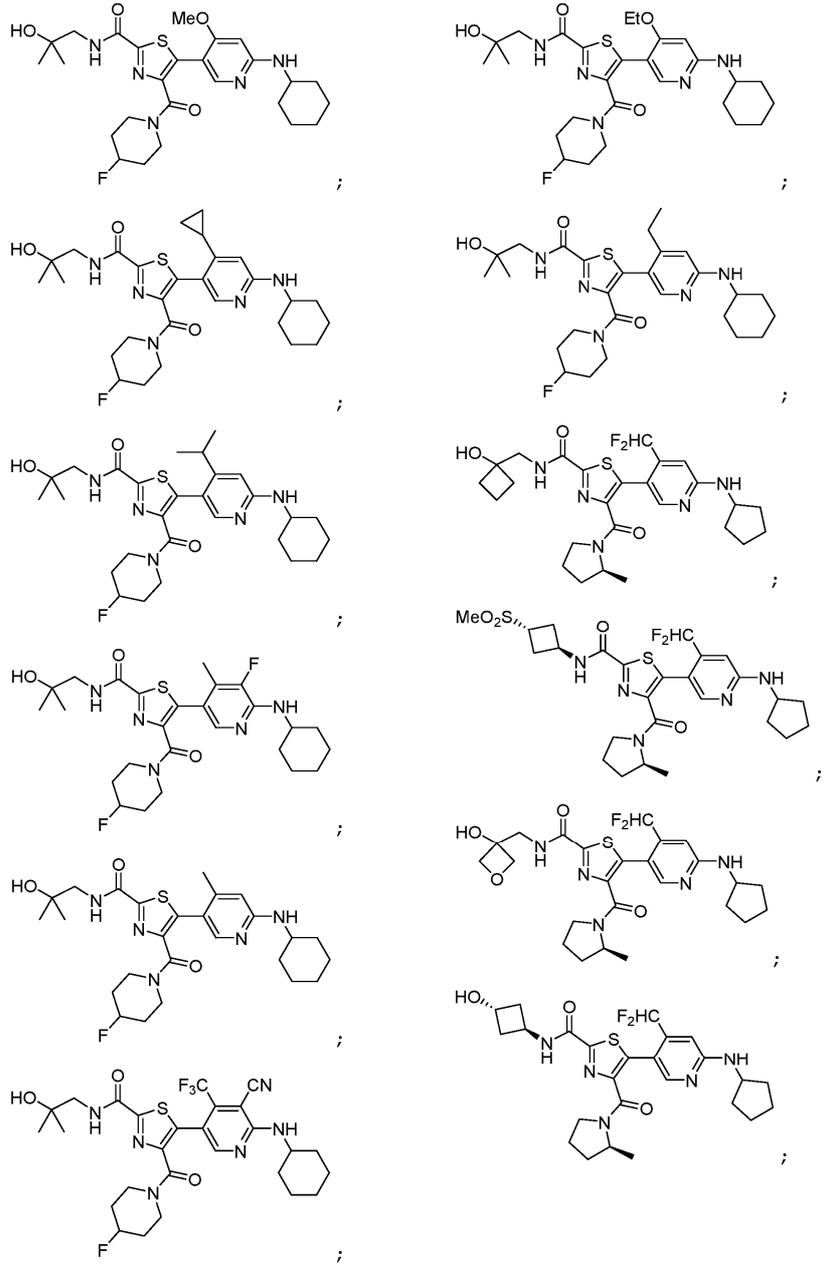


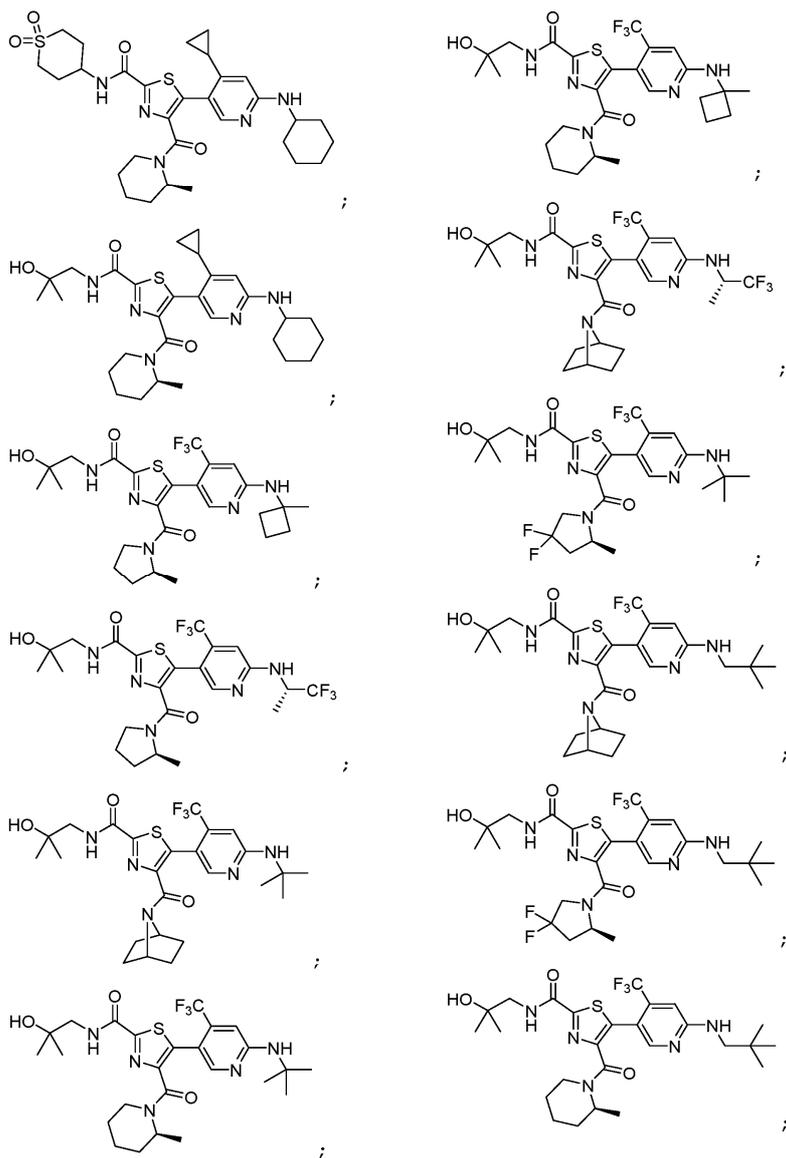


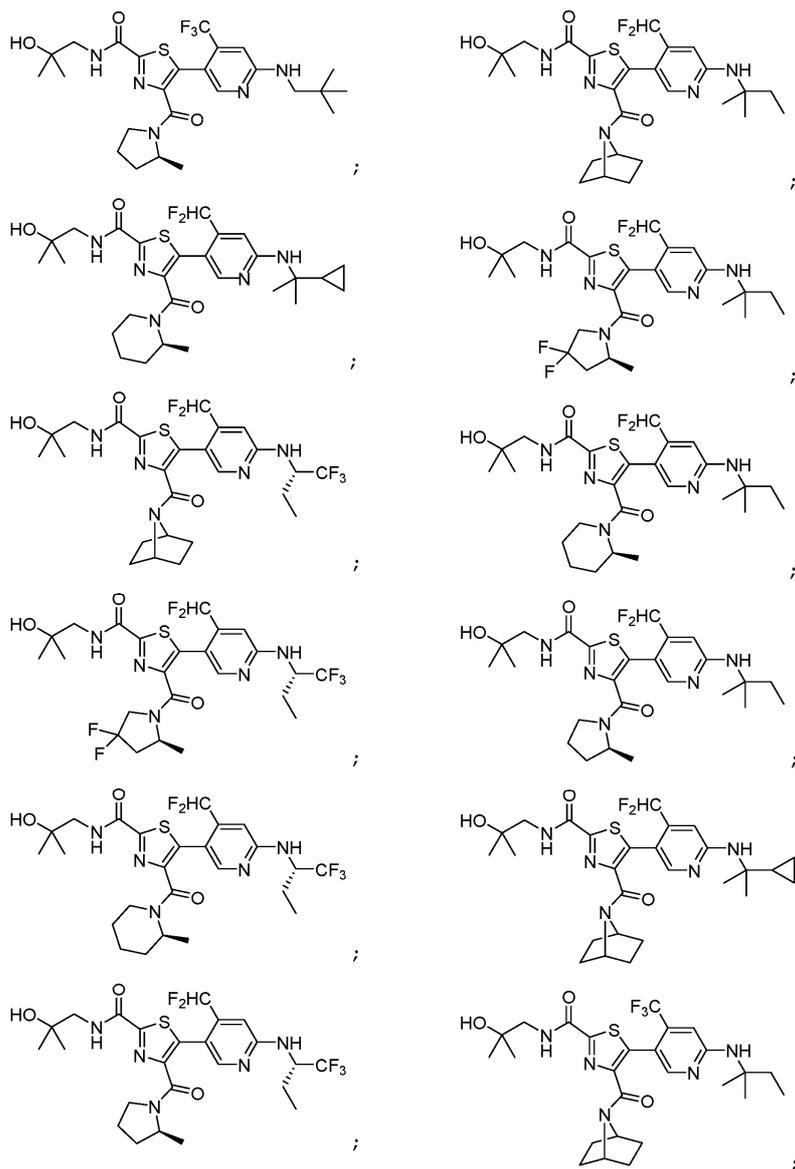


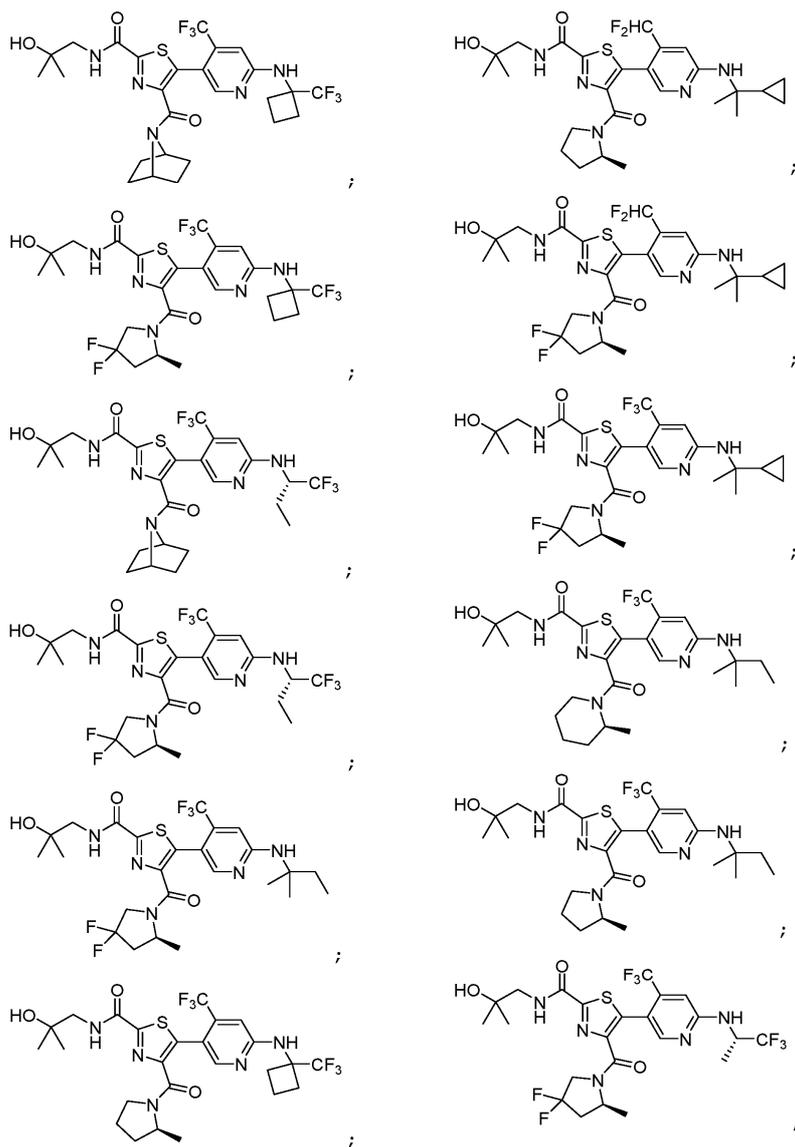


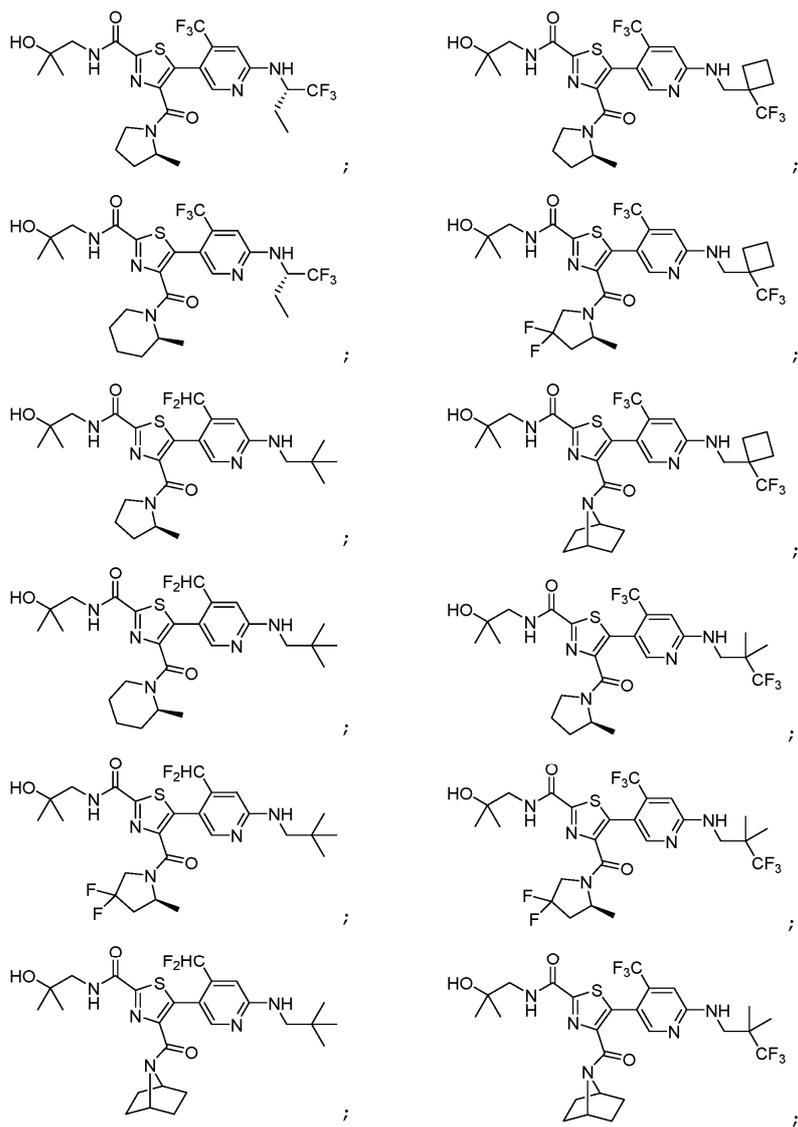


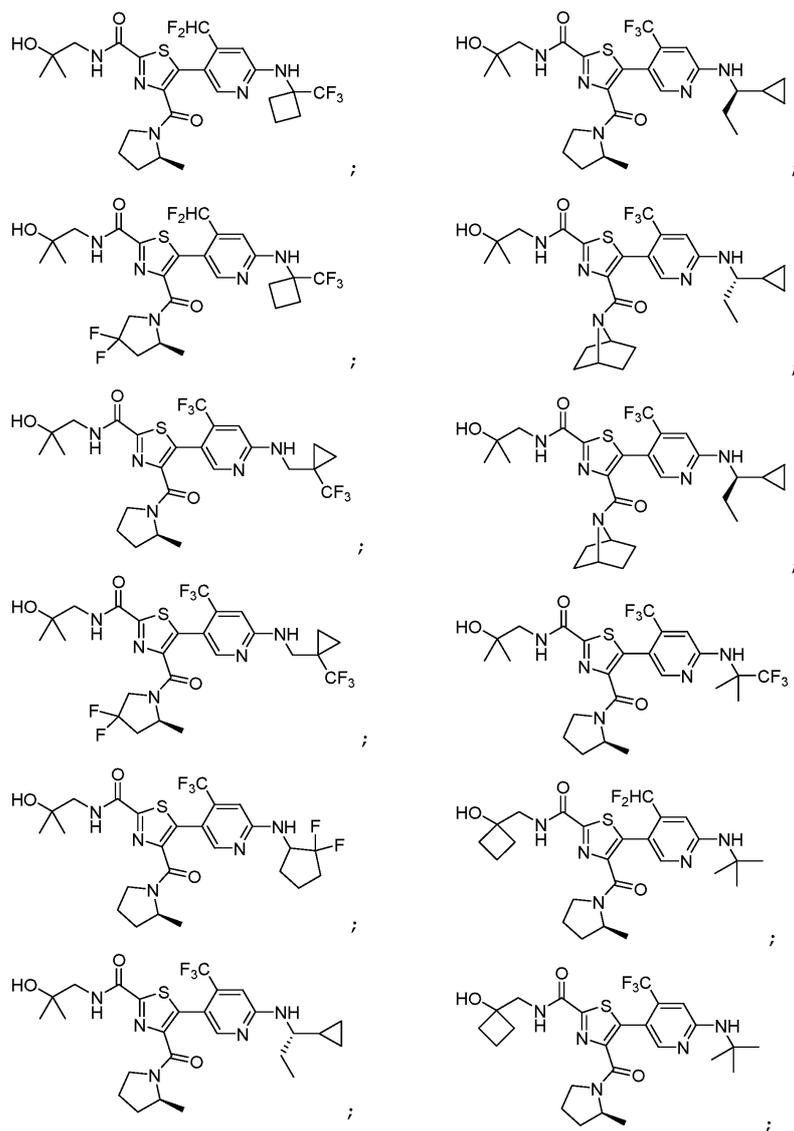


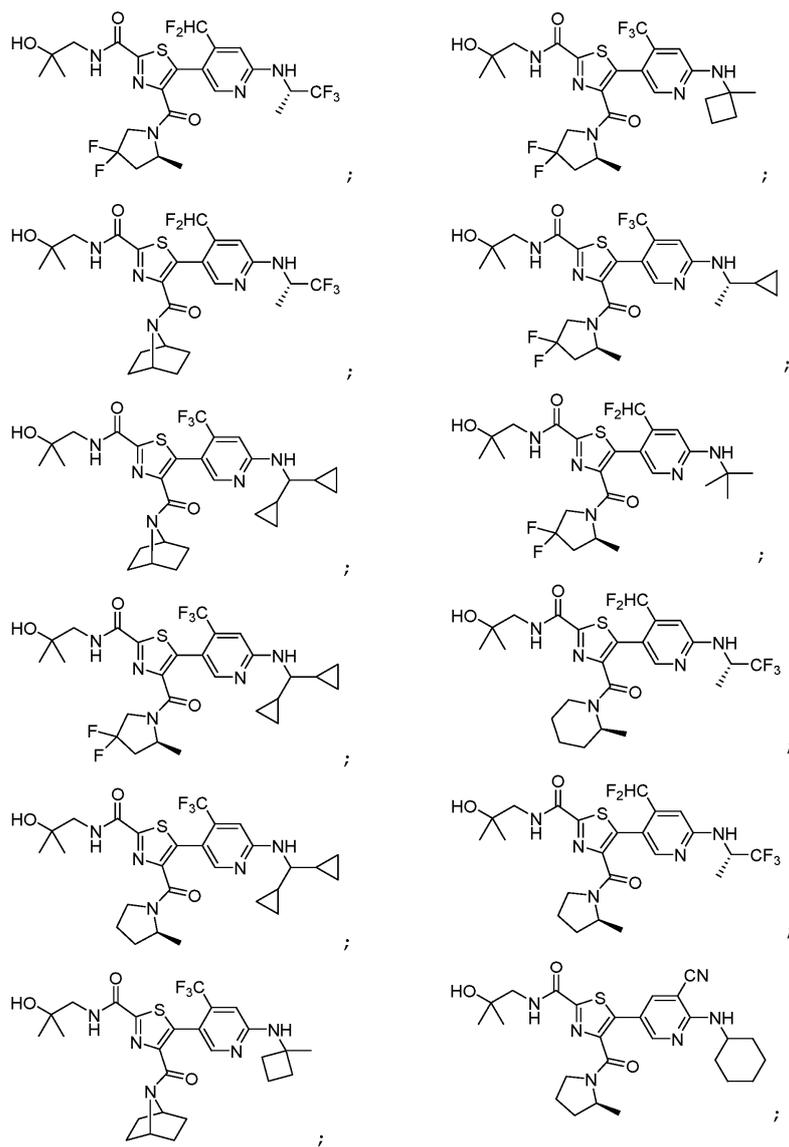


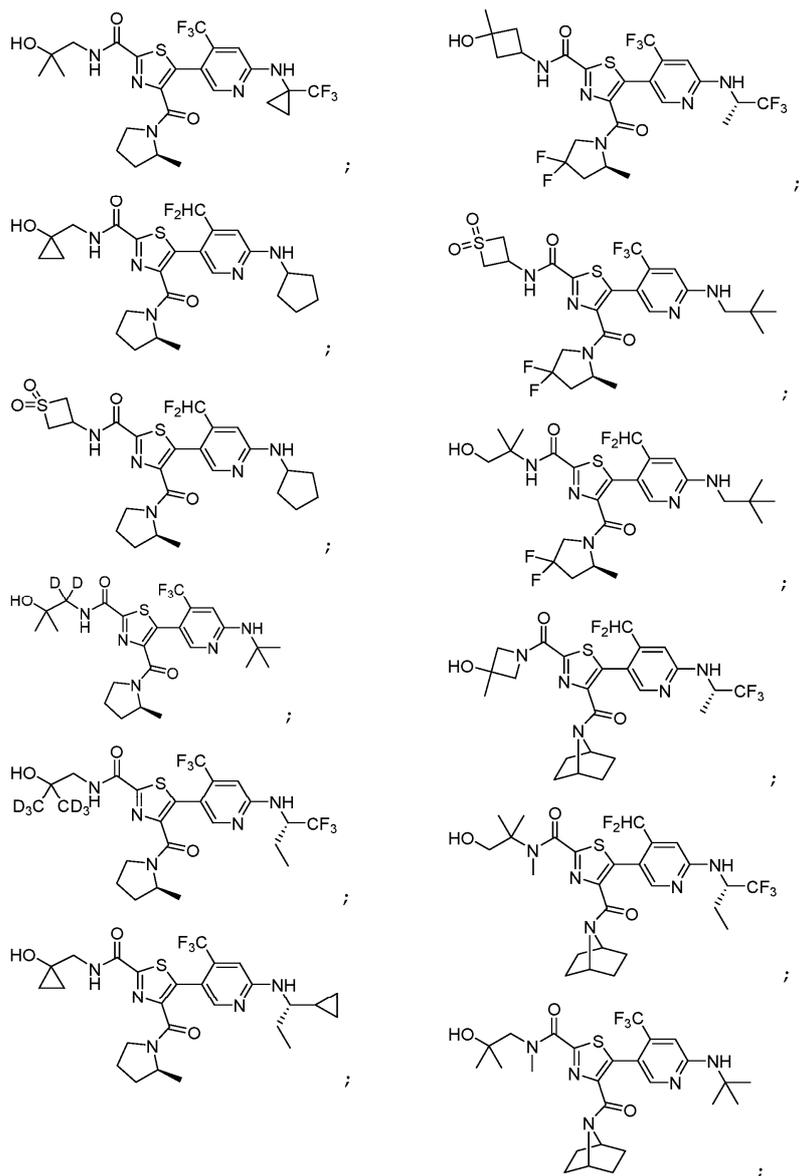




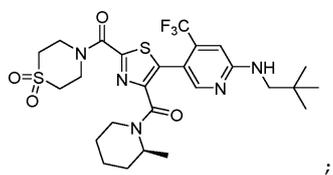
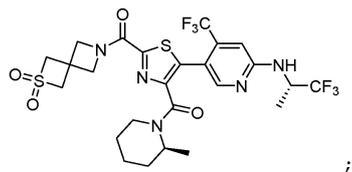
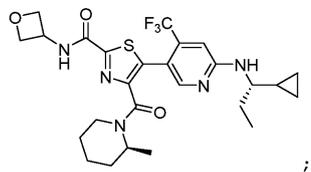
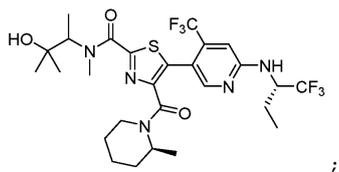






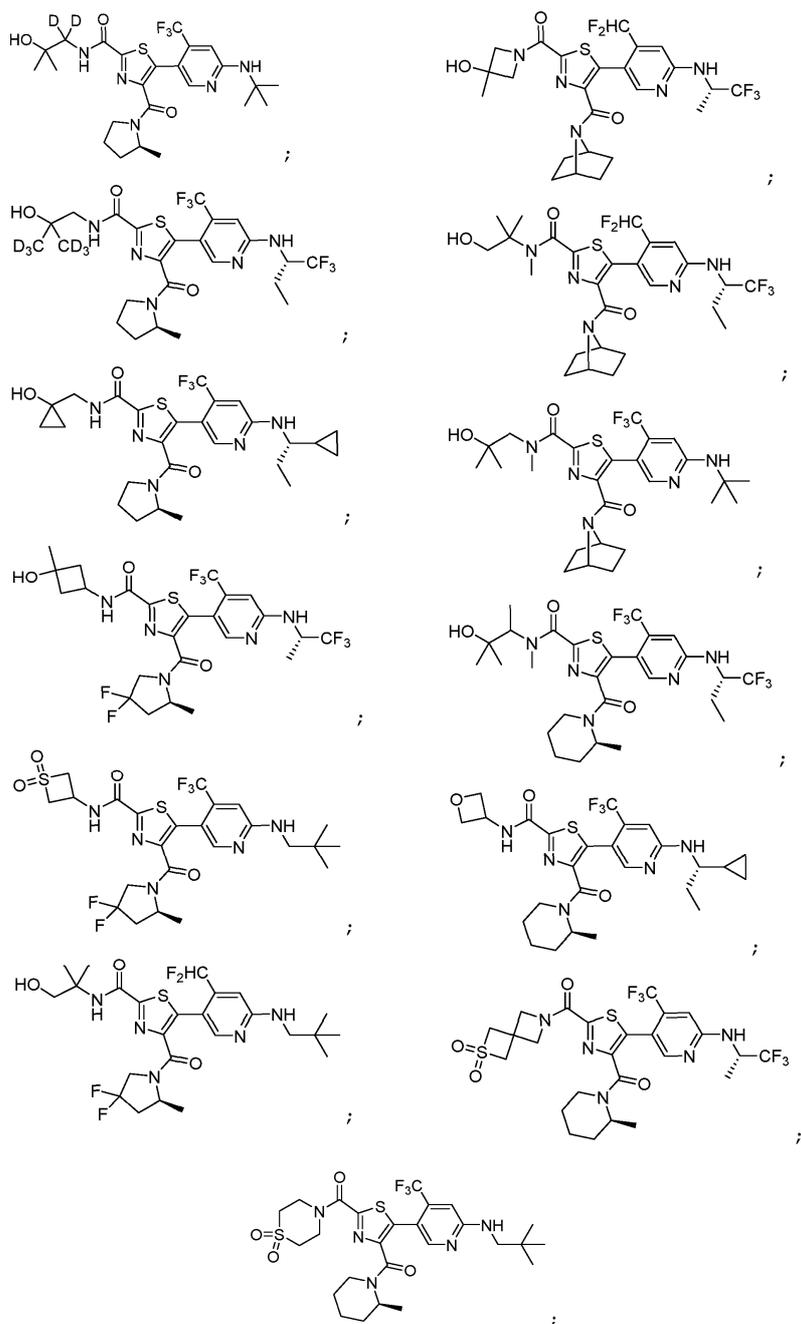


036318

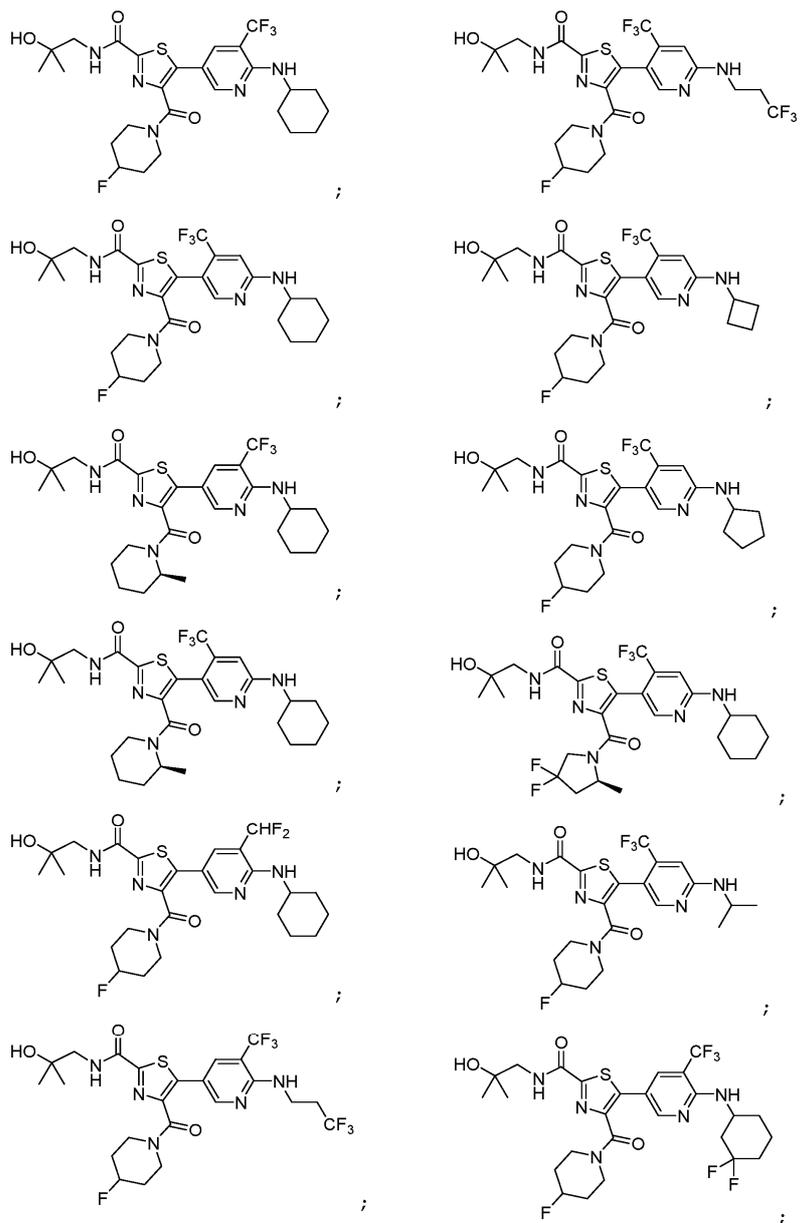


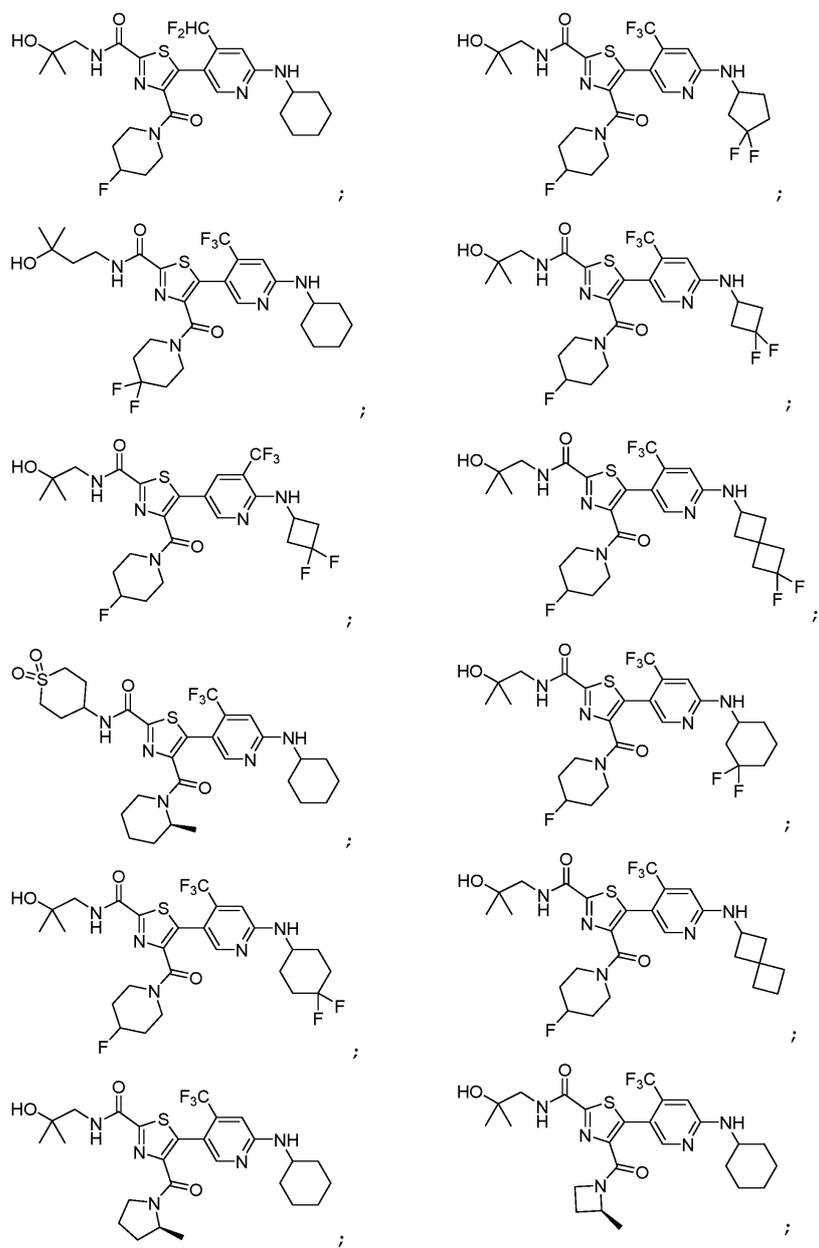
и его фармацевтически приемлемые соли.

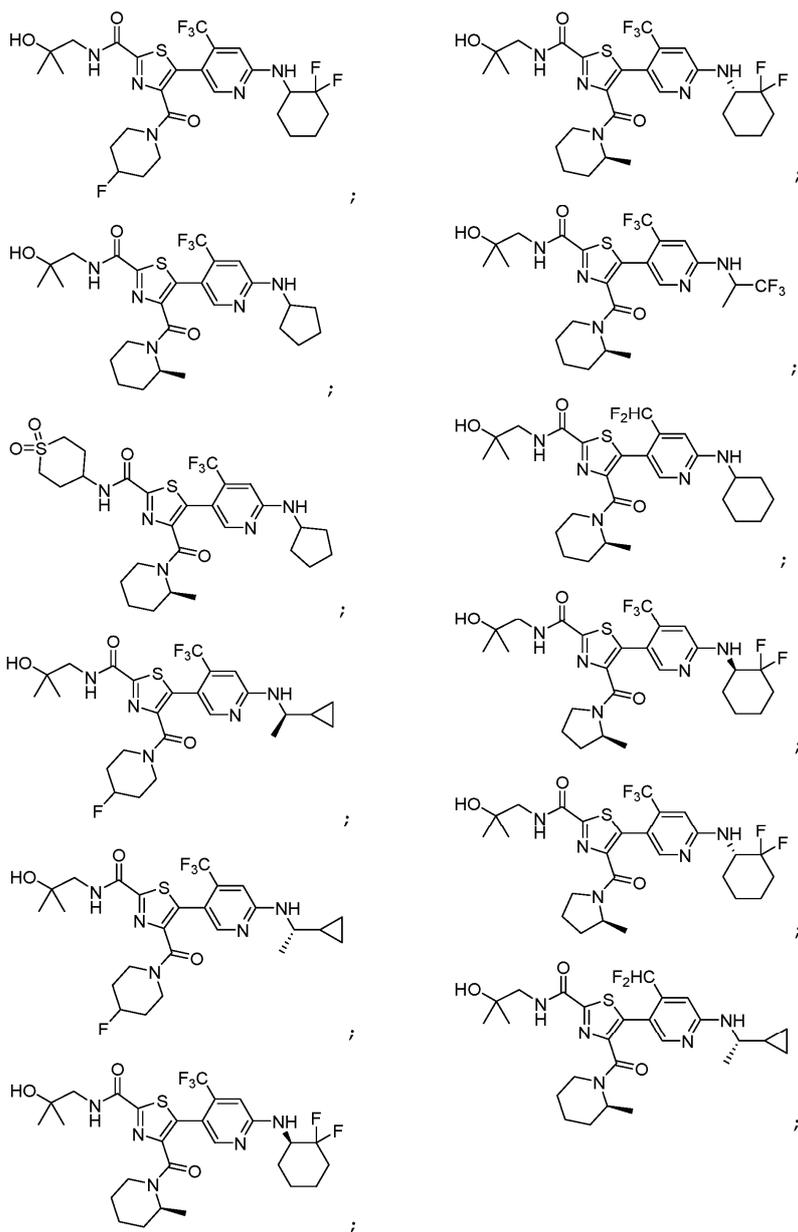
Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из

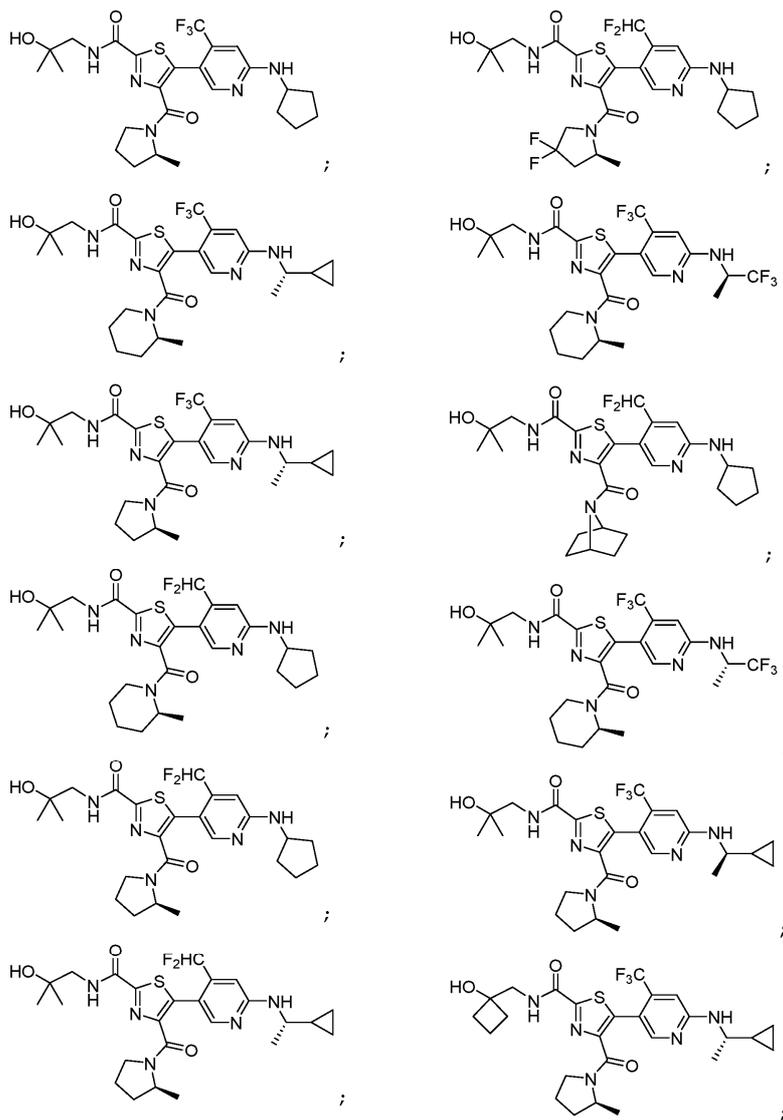


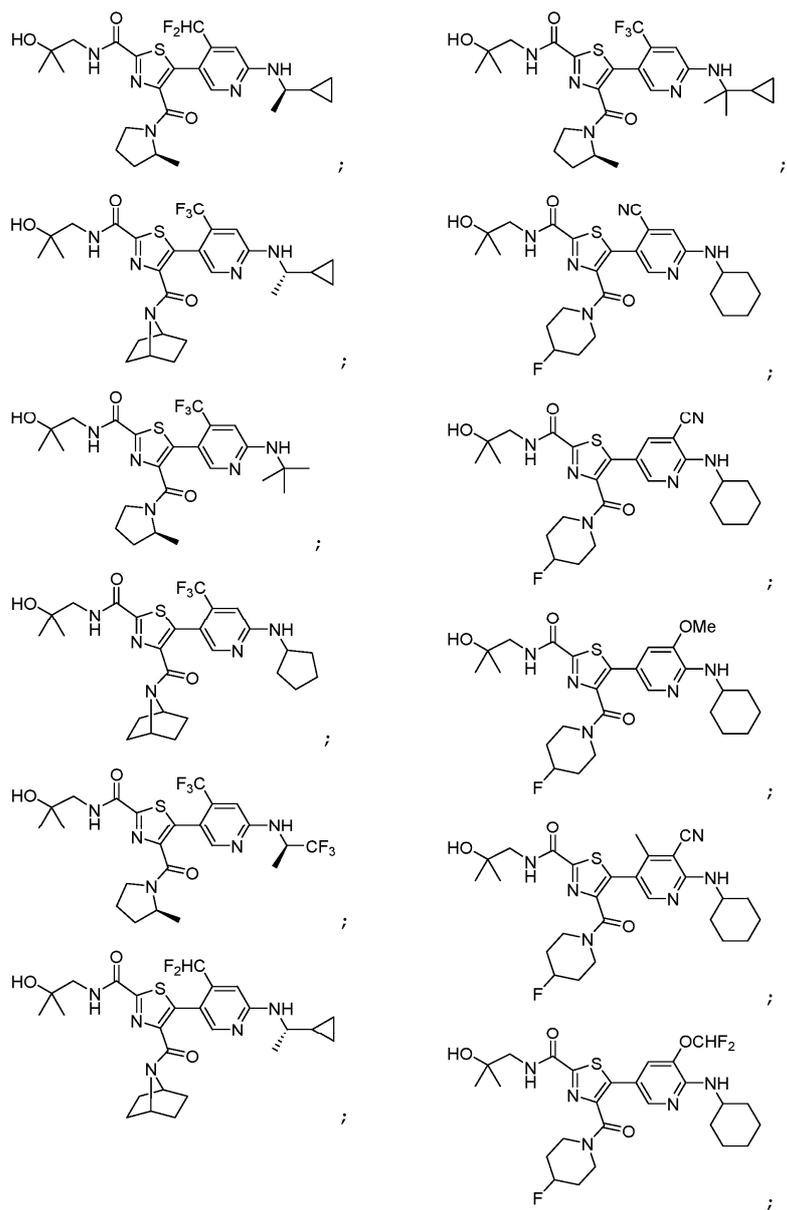
Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из

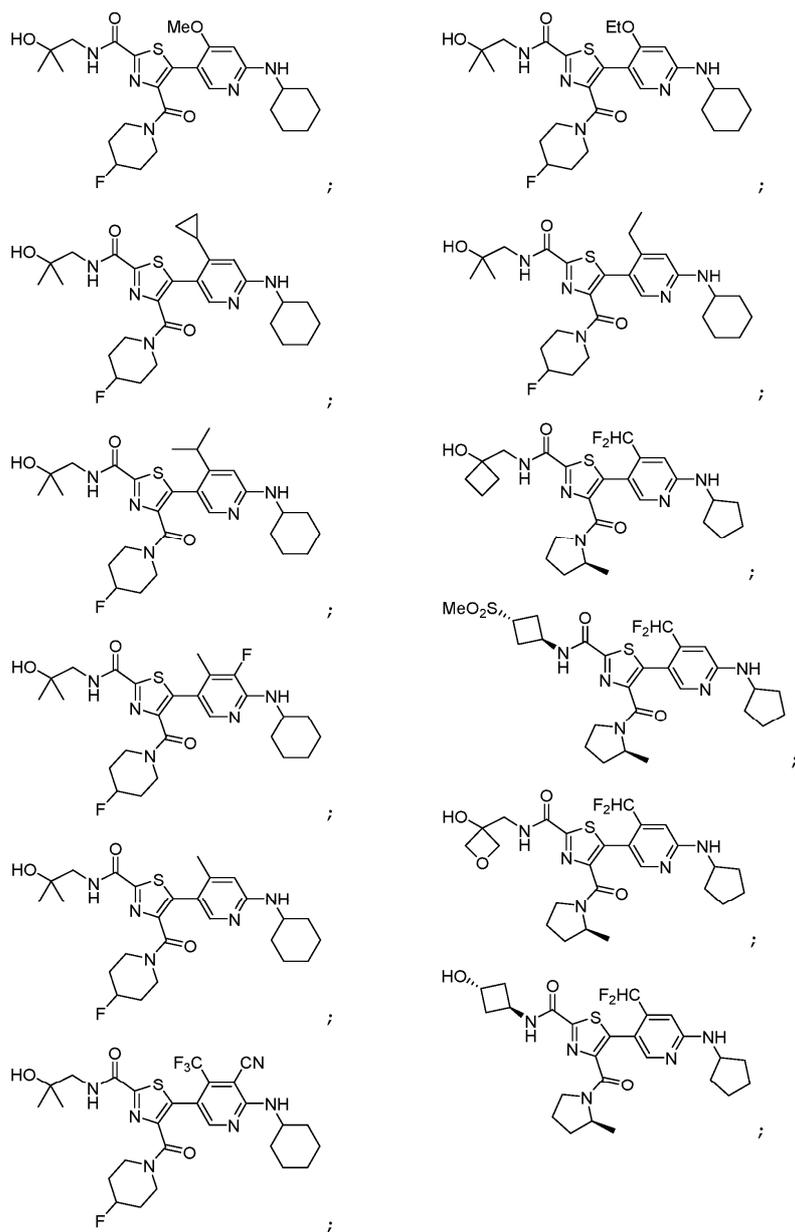


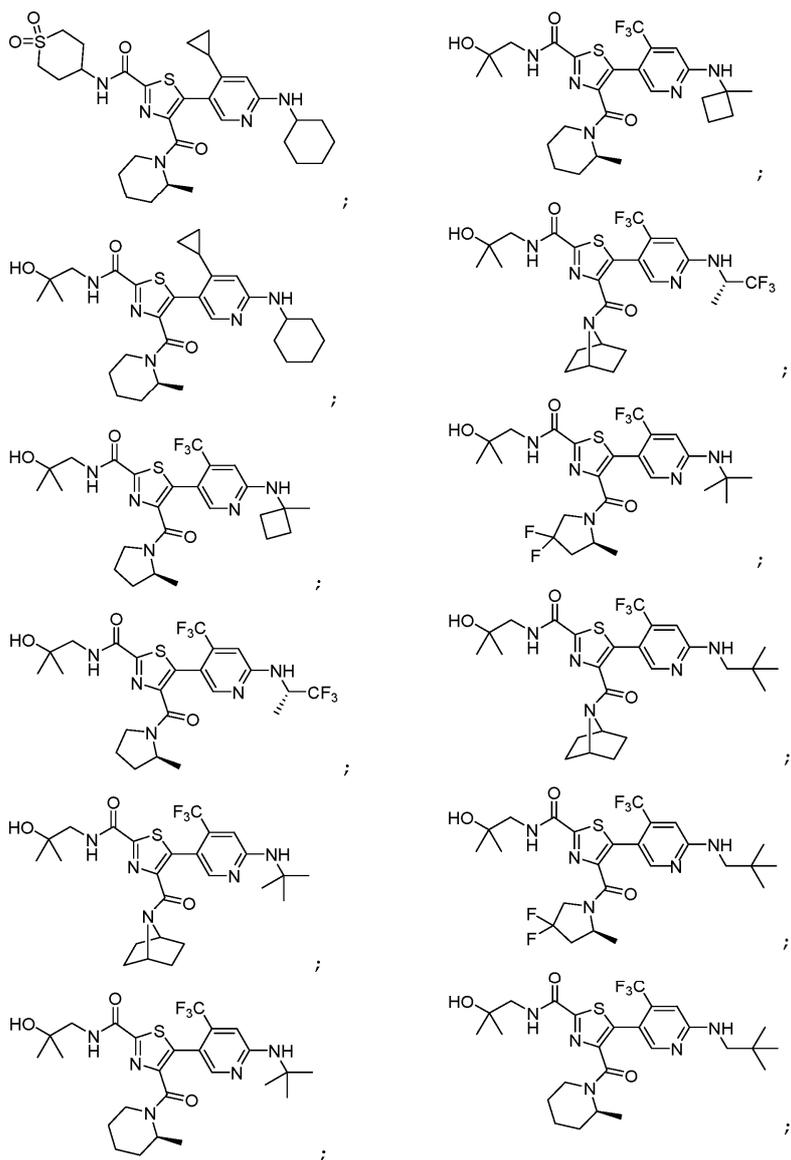


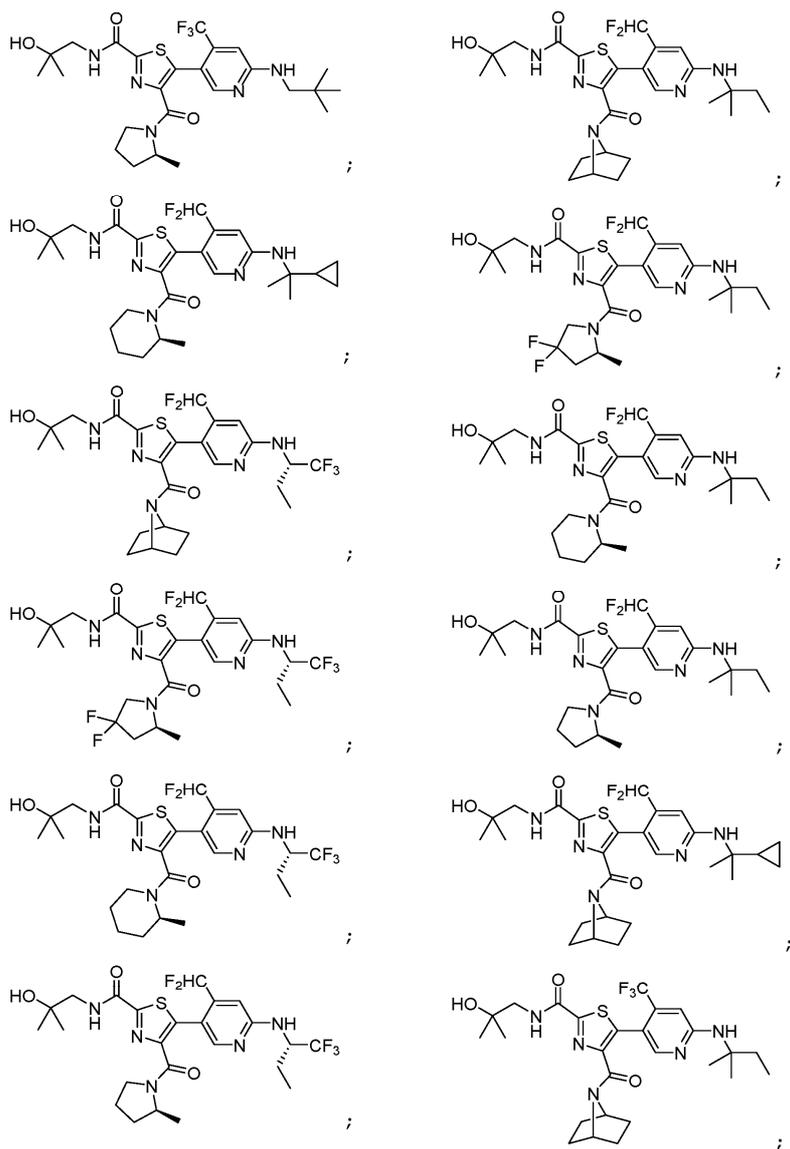


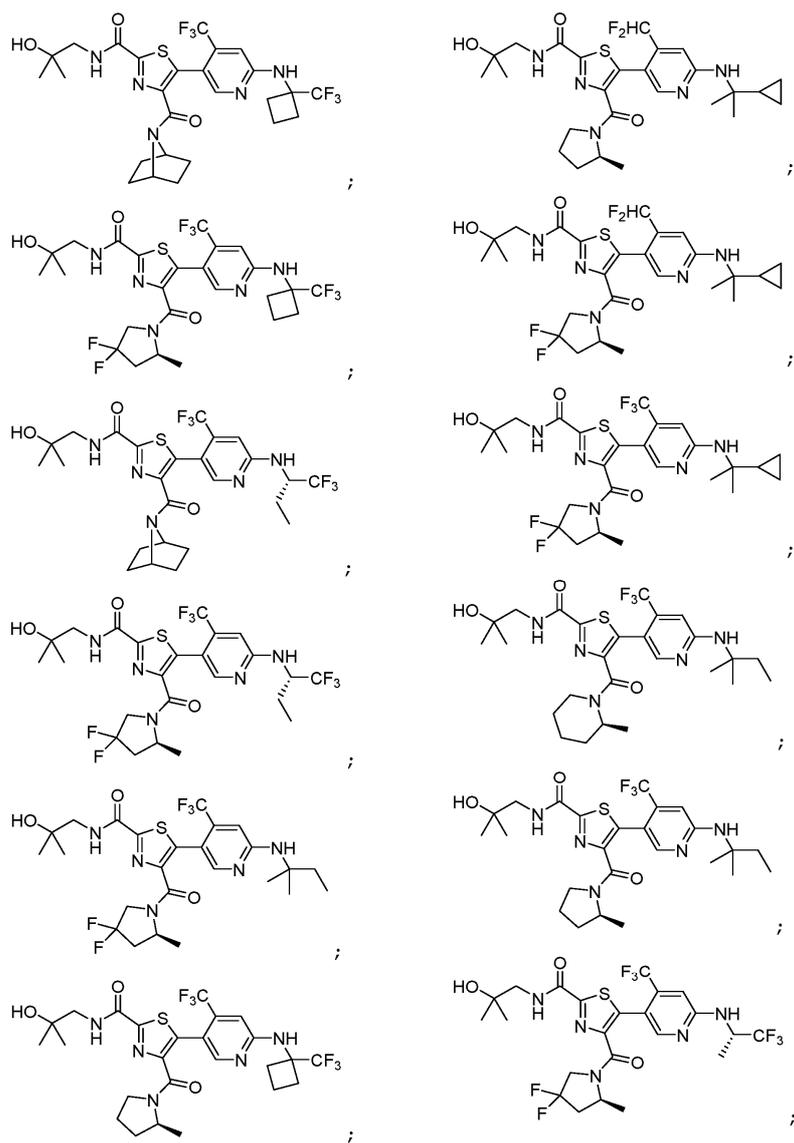


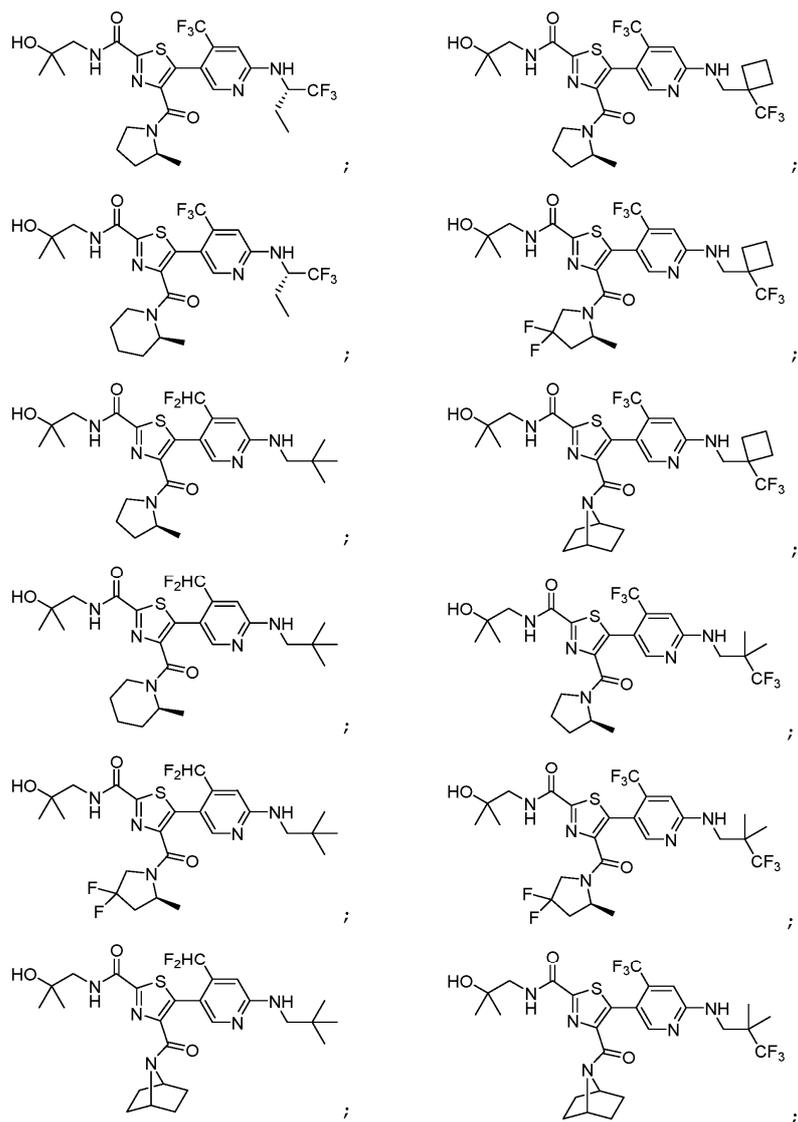


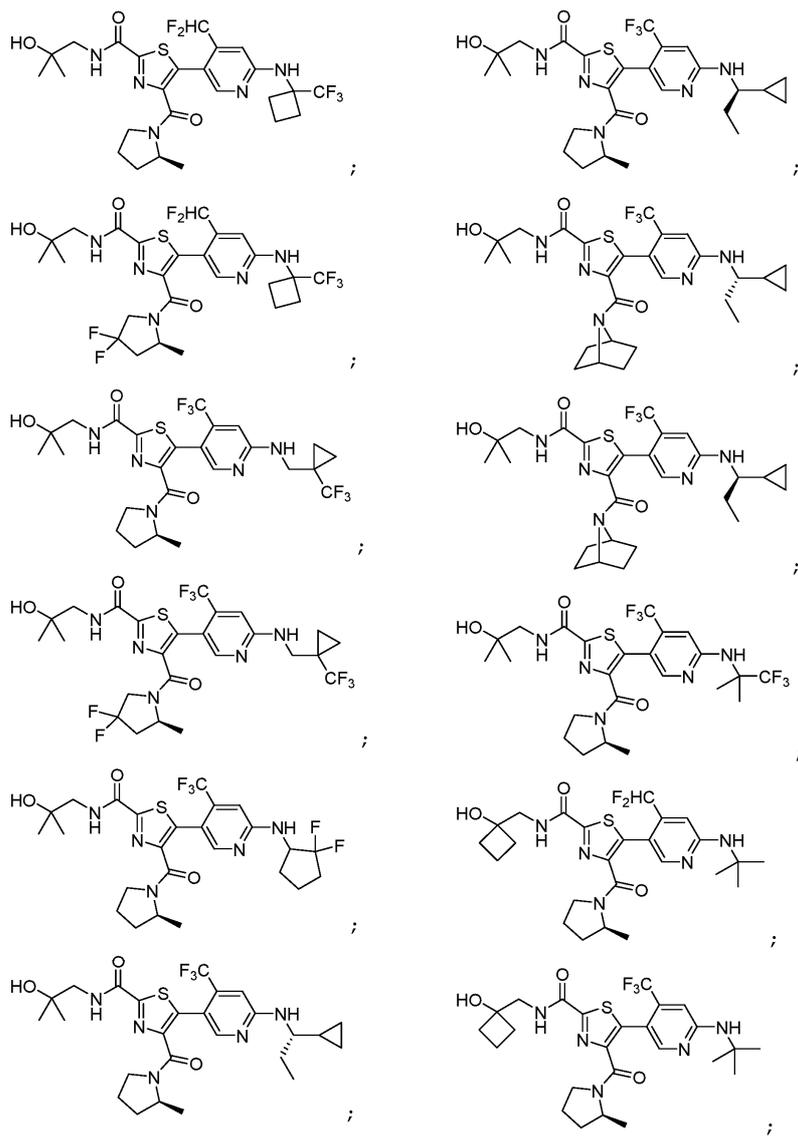


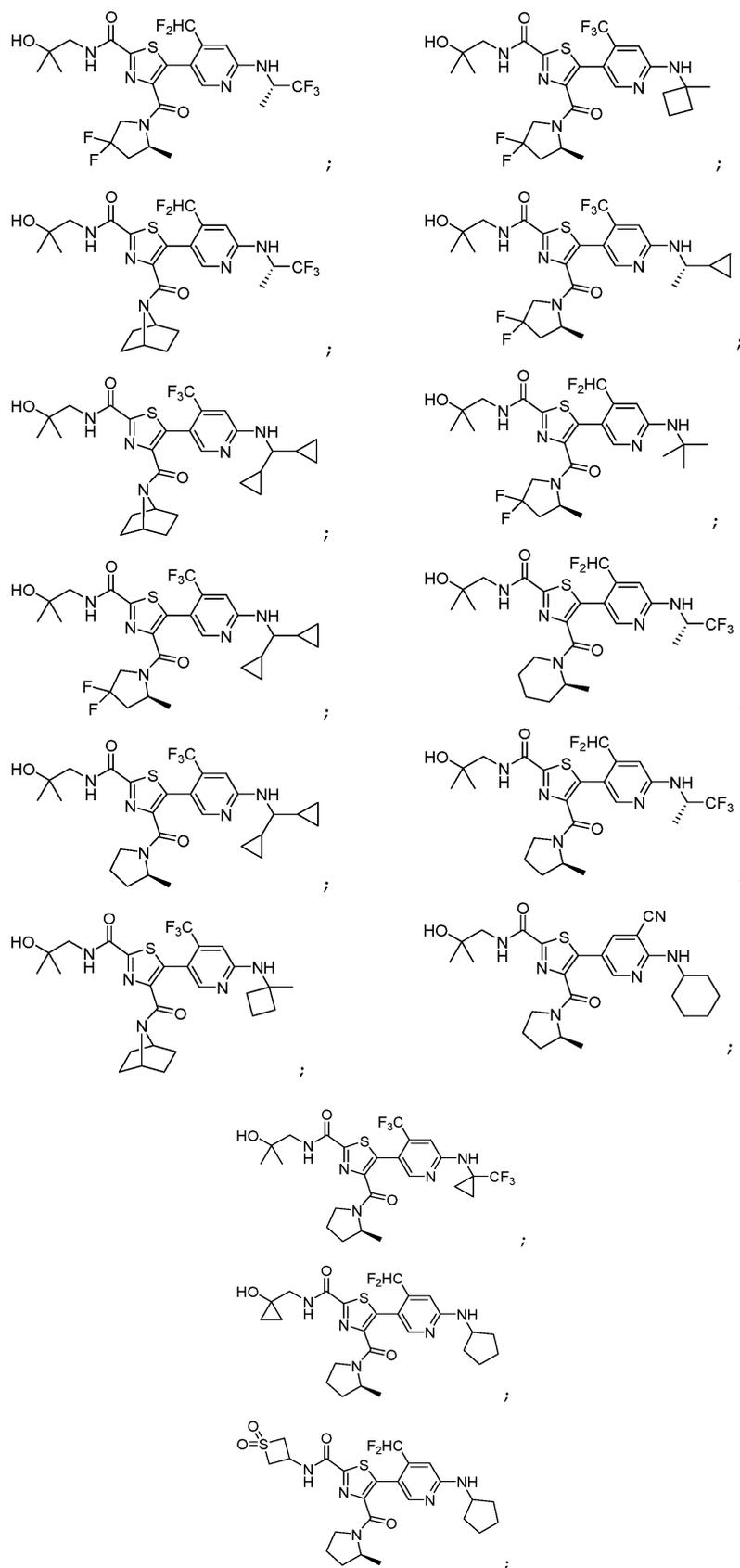






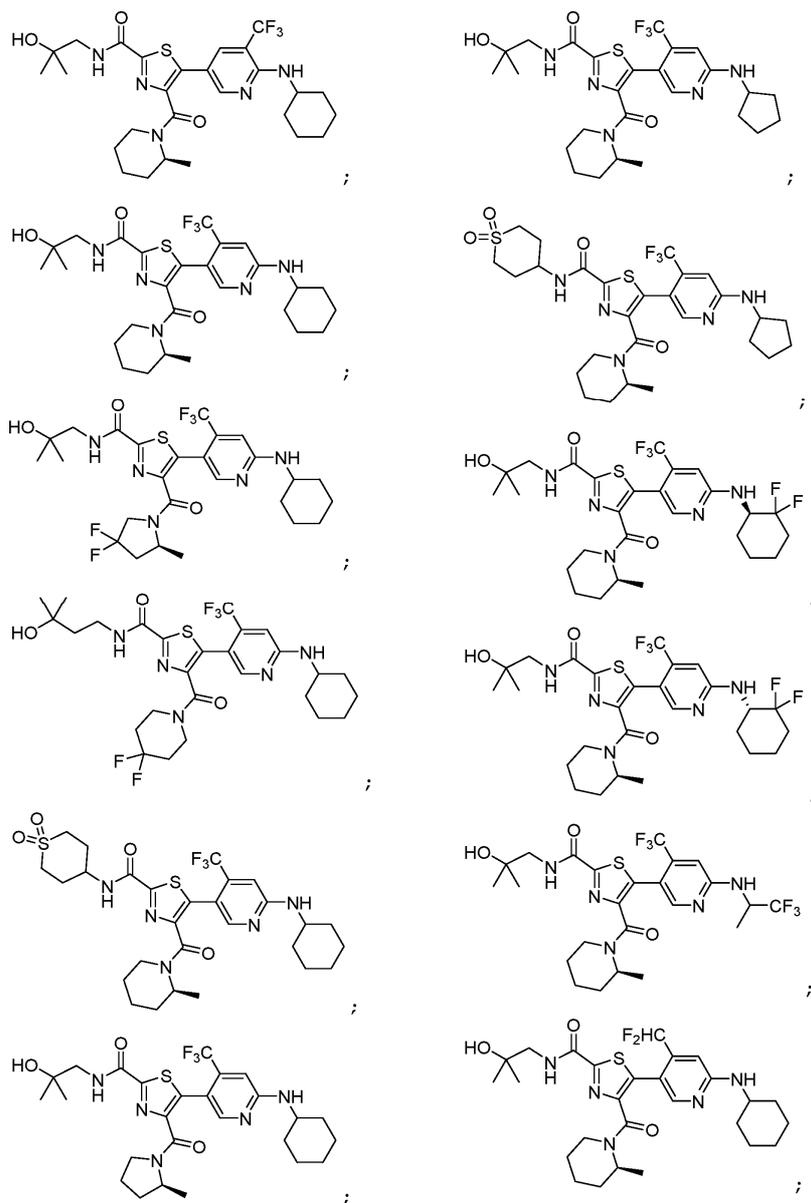


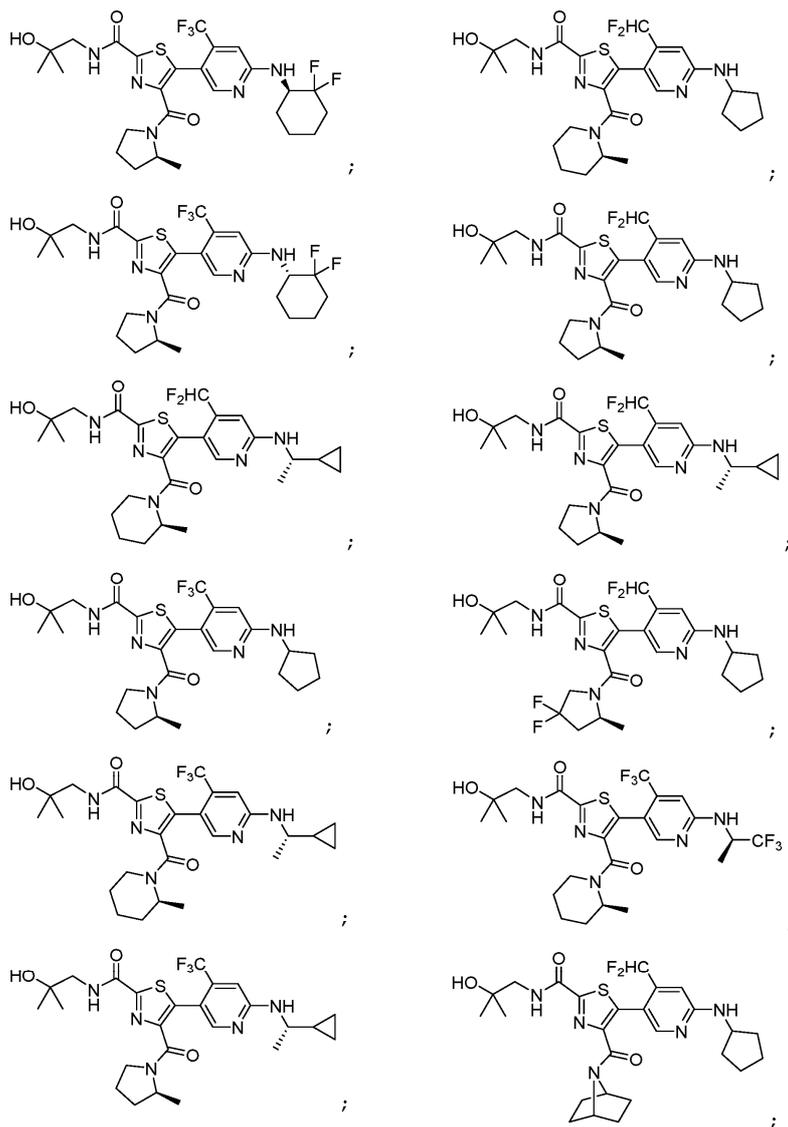


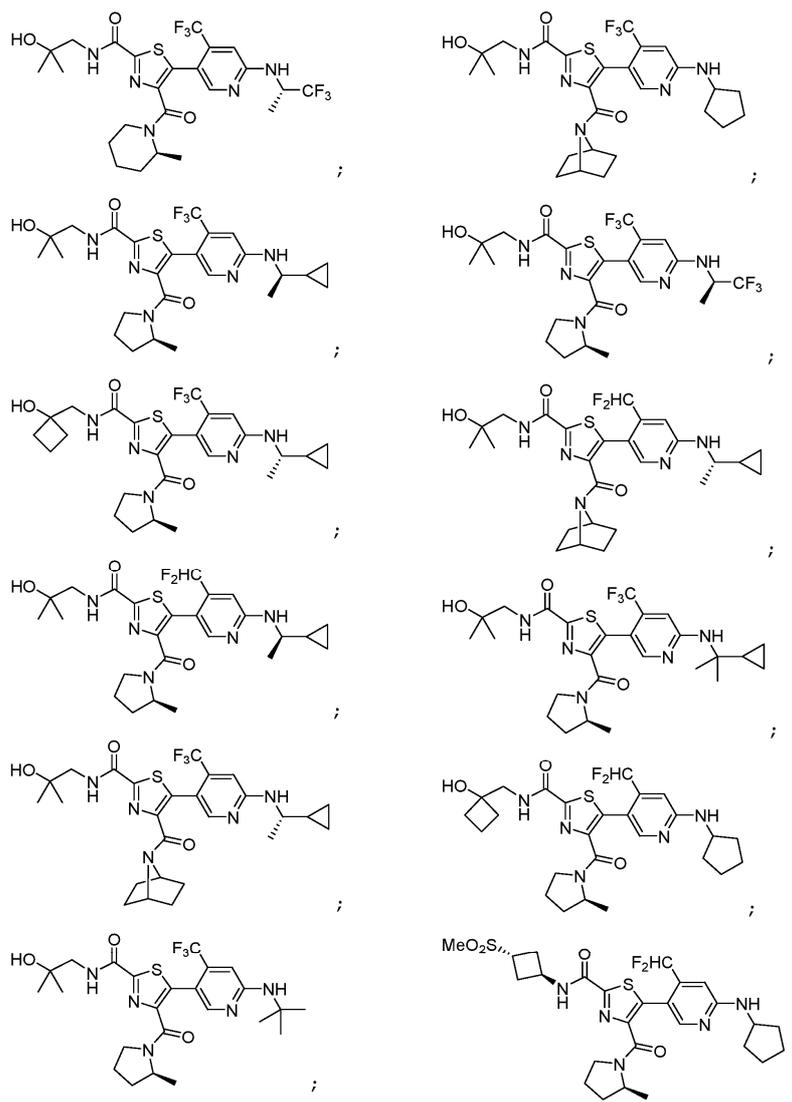


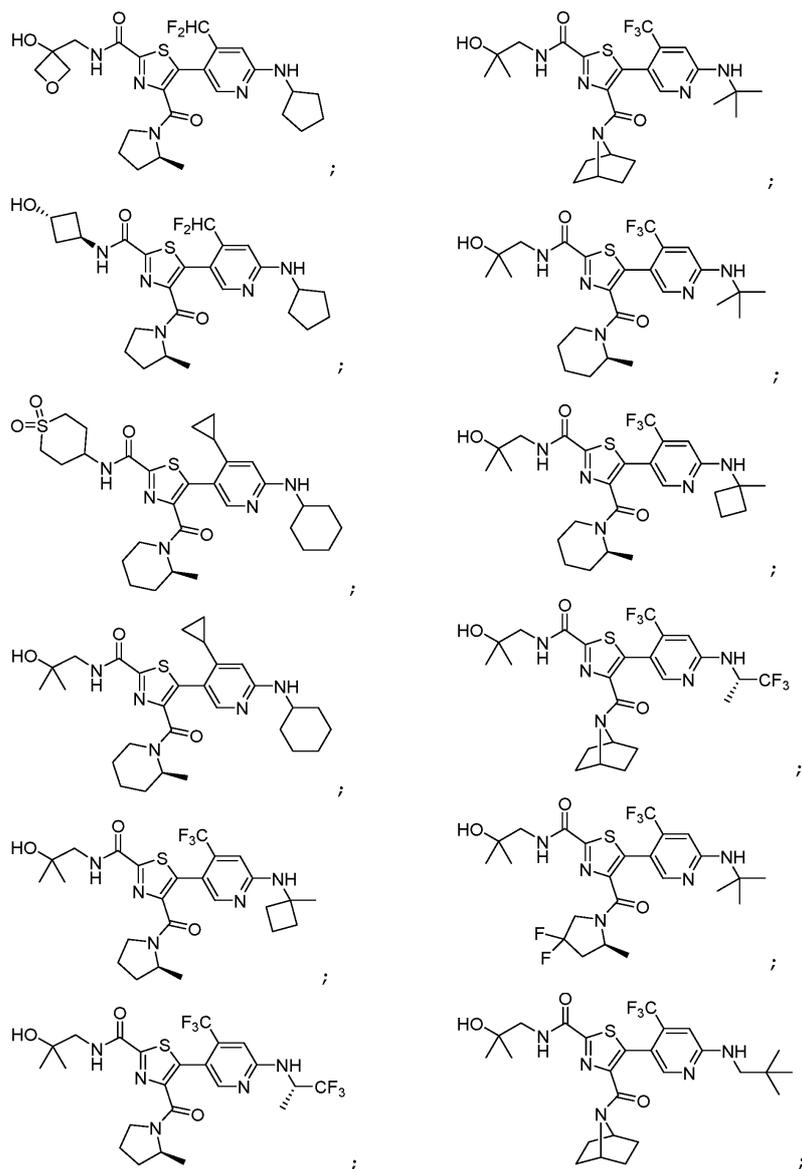
и его фармацевтически приемлемые соли.

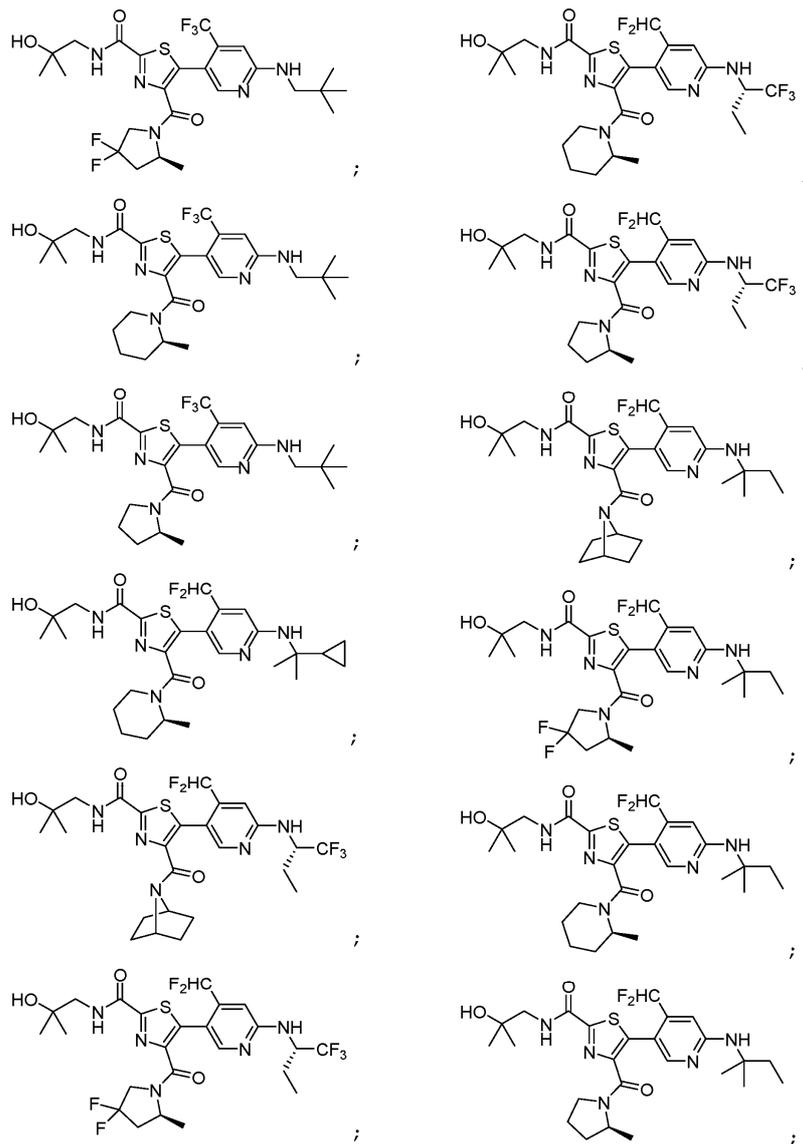
Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из

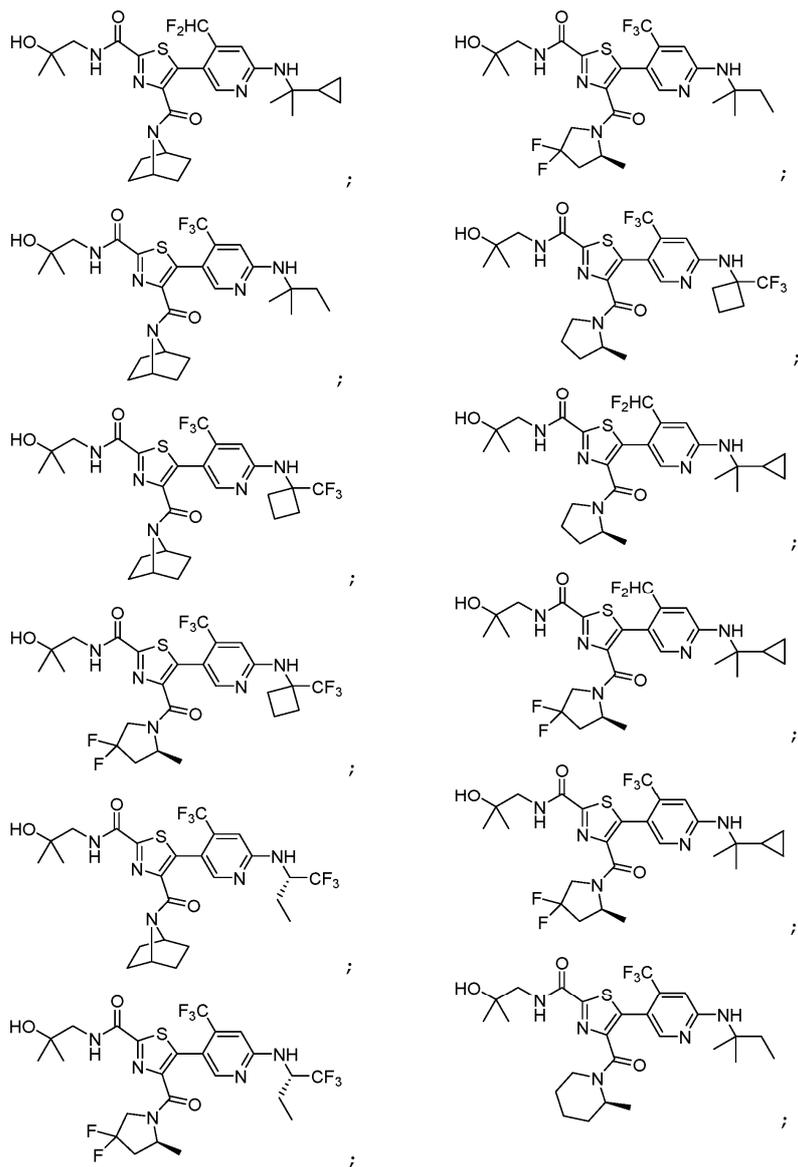


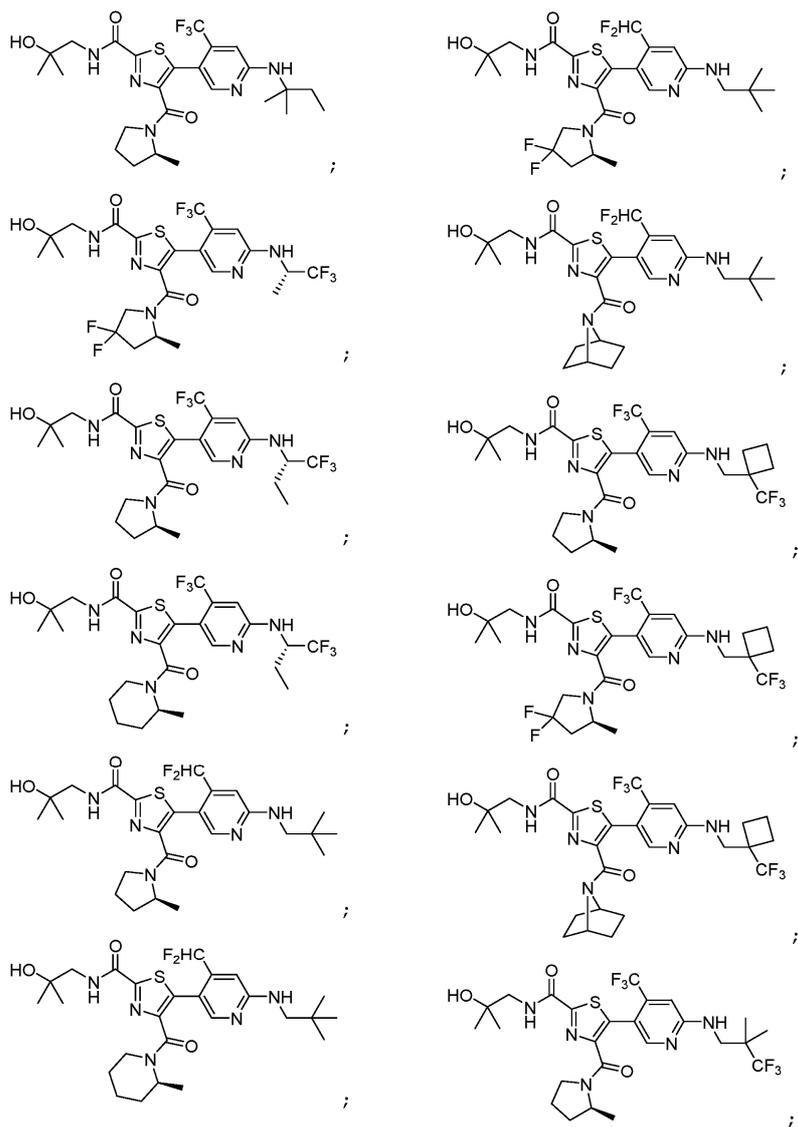


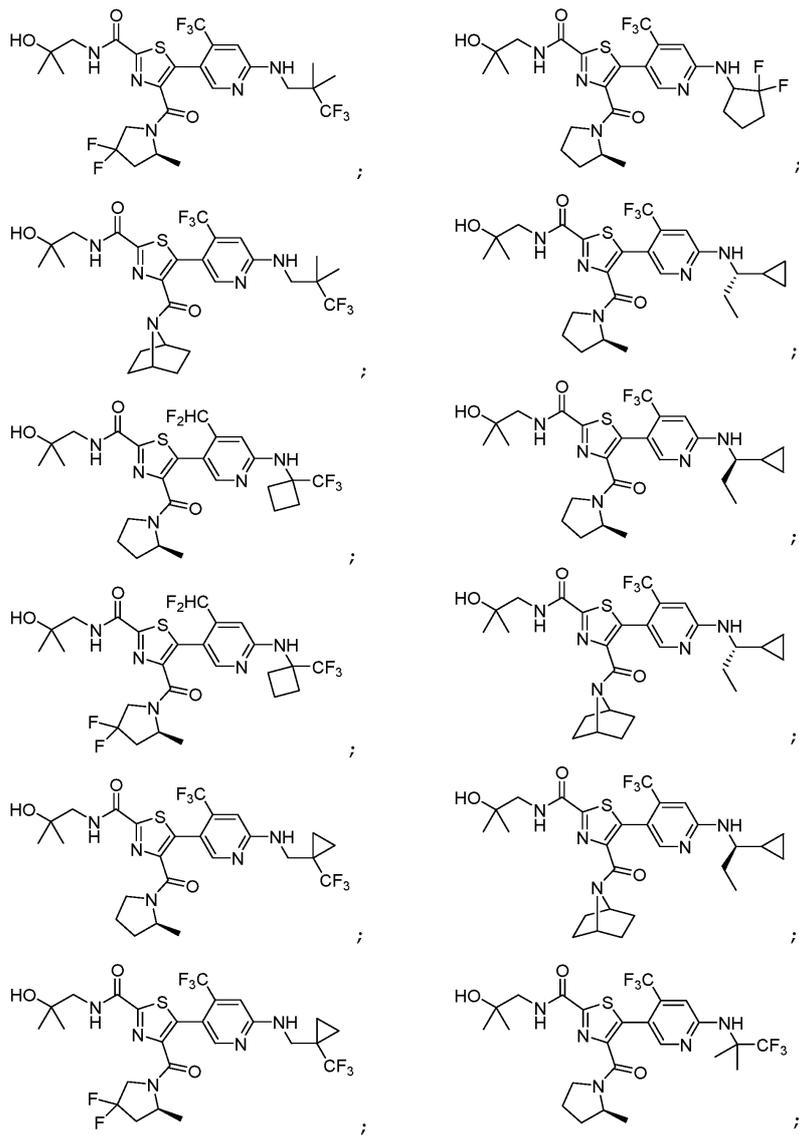


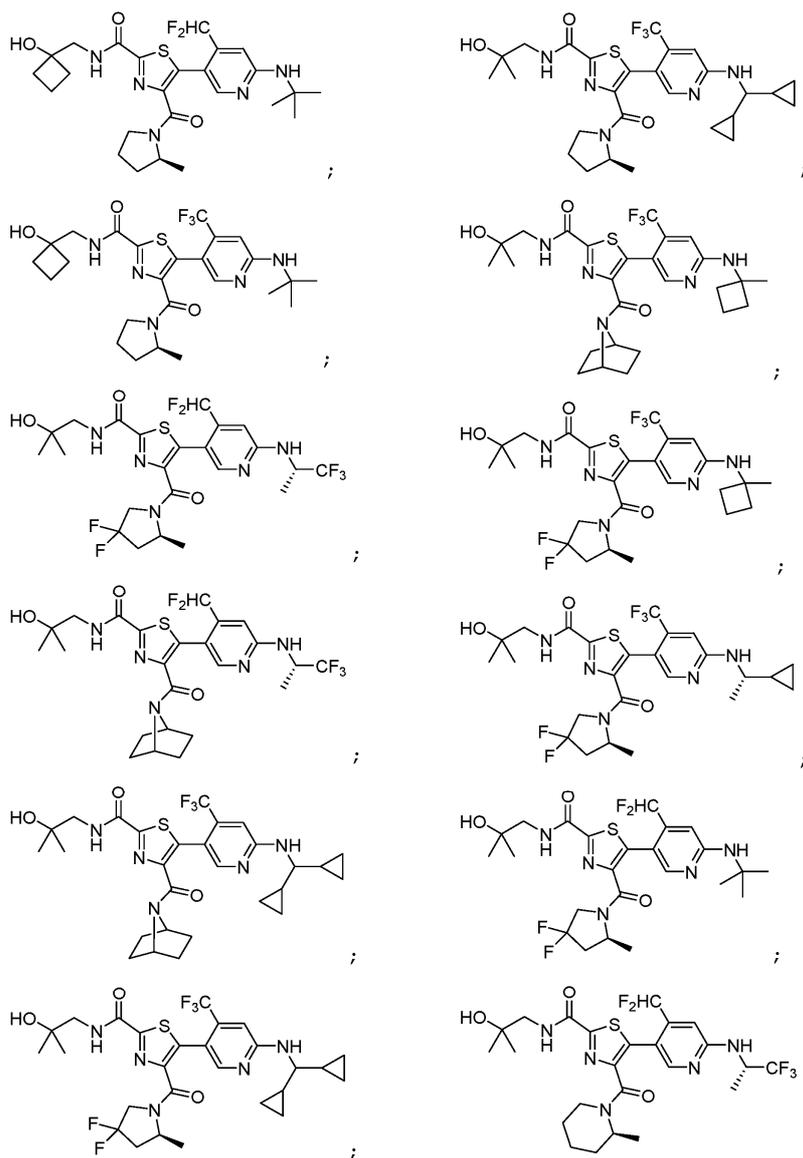




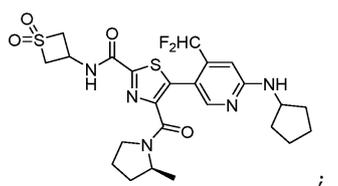
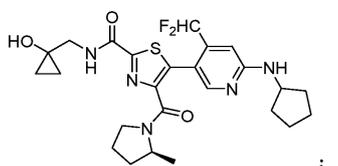
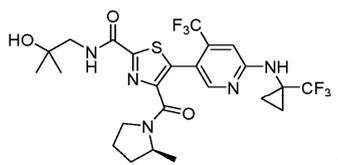
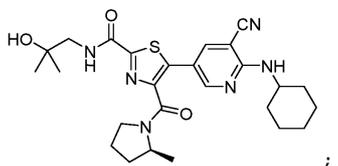
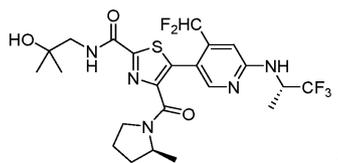






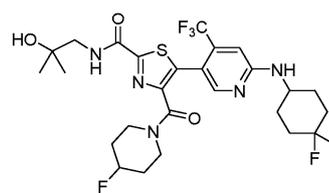
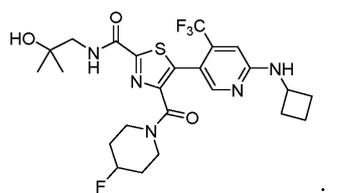
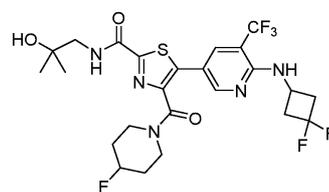
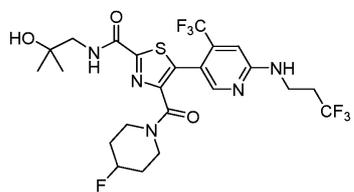
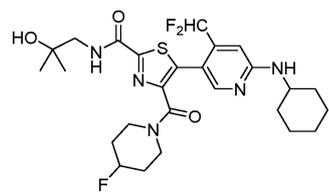
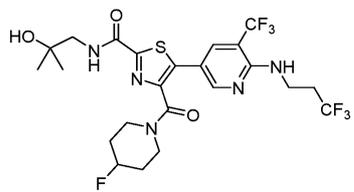
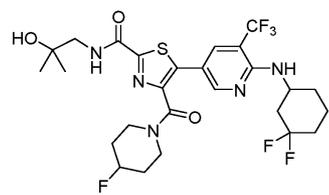
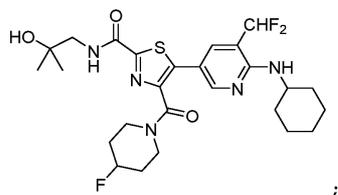
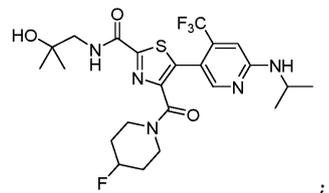
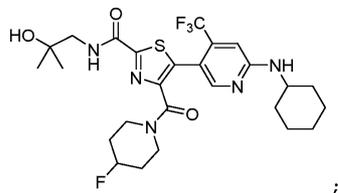
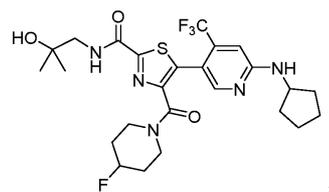
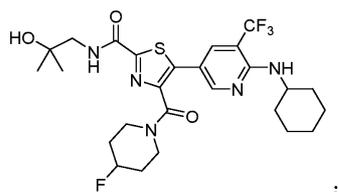


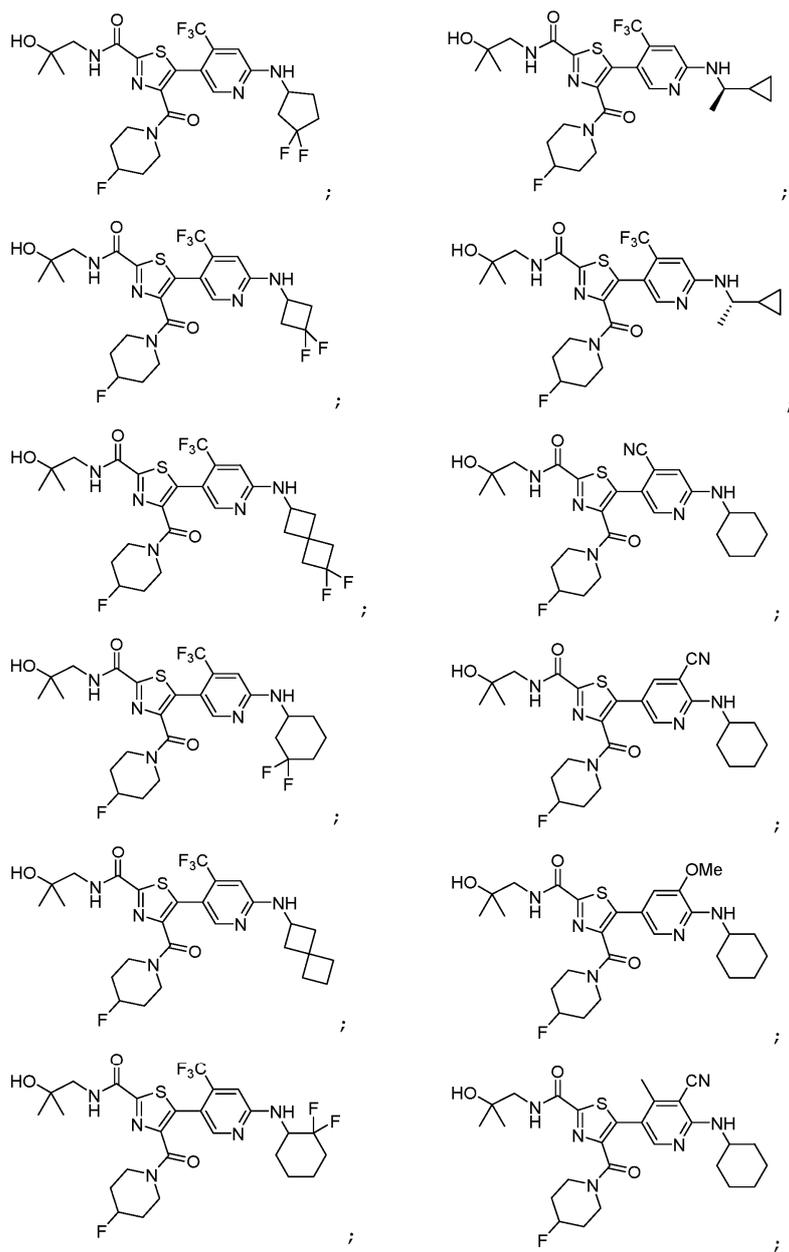
036318

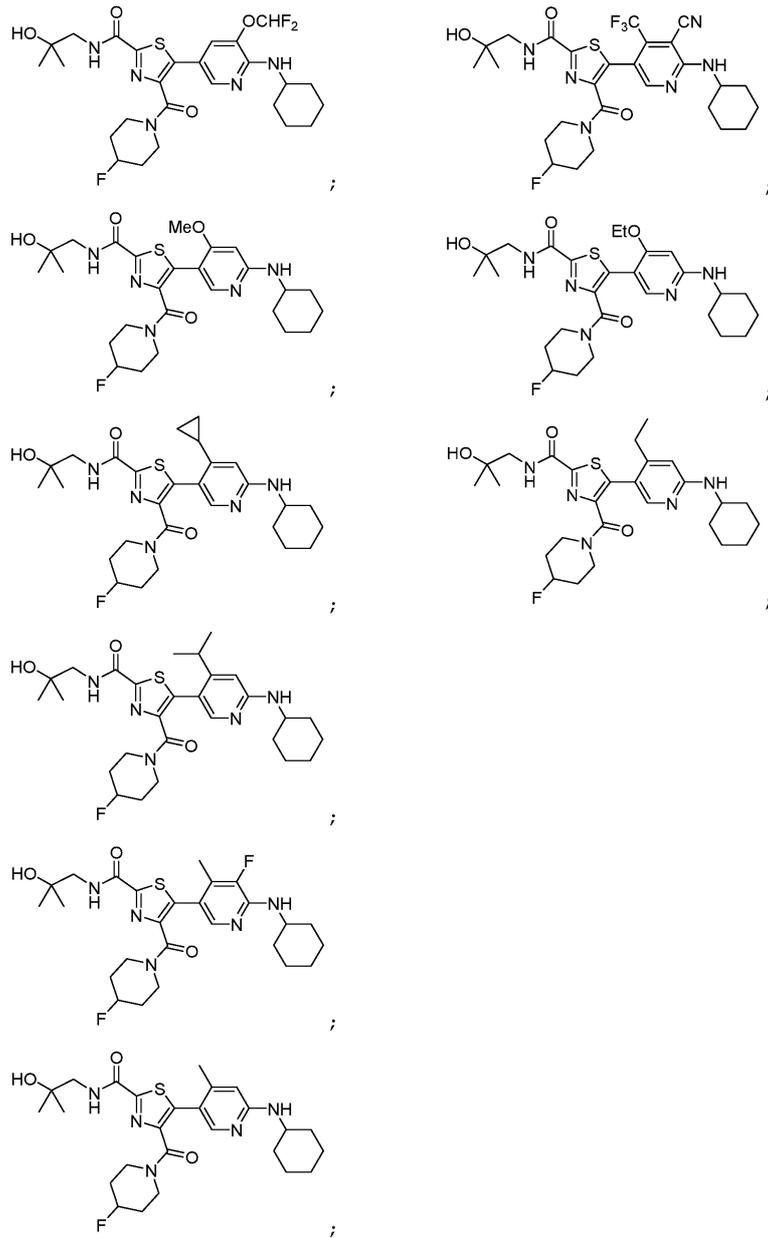


и его фармацевтически приемлемые соли.

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







и его фармацевтически приемлемые соли.

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

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

В настоящем изобретении предложен способ предотвращения, лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, причем указанные синдром, расстройство или заболевание выбрано из группы, состоящей из офтальмологических расстройств, увеита, атеросклероза, ревматоидного артрита, псориаза, псориазического артрита, атопического дерматита, рассеянного склероза, болезни Крона, язвенного колита, анкилозирующего спондилита, нефрита, отторжения аллотрансплантата органа, пневмофиброза, муковисцидоза, почечной недостаточности, диабета и осложнений диабета, диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии, диабетического ретинита, диабетической микроангиопатии, туберкулеза, хронической обструктивной болезни легких, саркоидоза, инвазивной стафилококковой инфекции, воспаления после хирургического лечения катаракты, аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, хронической крапивницы, системной красной волчанки, астмы, аллергической астмы, устойчивой к стероидам астмы, нейтрофильной астмы, заболеваний периодонта, периодонтита, гингивита, заболевания десен, диастолической кардиомиопатии, инфаркта миокарда, миокардита, хронической сердечной недостаточности, стеноза сосудов, рестеноза, расстройств реперфузии, гломерулонефрита,

композиции или лекарственного средства. Такие способы включают в себя введение эффективного количества указанного соединения, формы соединения, композиции или лекарственного средства в разное время в течение курса лечения или одновременно с другими соединениями в комбинированной форме. Способы изобретения следует понимать как включающие все известные терапевтические схемы лечения.

Термин "субъект" означает пациента, которым может быть животное, как правило, млекопитающее, как правило, человек, который является объектом лечения, наблюдения или эксперимента и у которого существует риск (или предрасположенность) развития синдрома, расстройства или заболевания, связанного с аномальной экспрессией ROR γ t или чрезмерной экспрессией ROR γ t, или означает пациента с воспалительным состоянием, сопровождающим синдромы, расстройства или заболевания, связанные с аномальной экспрессией ROR γ t или чрезмерной экспрессией ROR γ t.

Термин "эффективное количество" означает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологически или медицински значимый отклик со стороны системы тканей организма животного или человека, ожидаемый исследователем, ветеринаром, врачом или иным специалистом, и который включает в себя предотвращение, лечение или облегчение симптомов синдрома, расстройства или заболевания, на которое направлено лечение.

Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин "композиция" охватывает продукт, содержащий установленные ингредиенты в установленных количествах, а также к любому продукту, который можно получить, прямо или косвенно, из комбинаций установленных ингредиентов в установленных количествах.

Термин "алкил" означает радикалы как с линейной, так и с разветвленной цепью, включающие в себя до 12 атомов углерода, предпочтительно до 6 атомов углерода, если не указано иное, и включает в себя, без ограничений, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил, изогексил, гептил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил и додецил. Любая алкильная группа может необязательно содержать заместитель в виде одной группы ОСН₃, одной группы ОН или до двух атомов фтора.

Термин "C_(a-b)" (где a и b являются целыми числами, указывающими число атомов углерода) относится к алкильному, алкенильному, алкинильному, алкоксильному или циклоалкильному радикалу или к алкильной части радикала, в названии которого в виде приставки используется слово "алкил" и который содержит от a до b атомов углерода включительно. Например, C₍₁₋₄₎ означает радикал, содержащий 1, 2, 3 или 4 атома углерода.

Фармацевтически приемлемые соли.

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

Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают в себя, без ограничений, соли алюминия, 2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диол (также известен как трис(гидроксиметил)аминометан, трометан или "ТРИС"), соли аммония, бензатин, трет-бутиламин, соли кальция, кальция глюконат, кальция гидрохлорид, хлорпрокаин, холин, холина бикарбонат, холина хлорид, циклогексилламин, диэтанолламин, этилендиамин, соли лития, LiOMe, L-лизин, соли магния, меглумин, NH₃, NH₄OH, N-метил-D-глюкамин, пиперидин, соли калия, калия-трет-бутоксид, калия гидрохлорид (водн.), прокаин, хинин, соли натрия, натрия карбонат, натрия-2-этилгексаноат, натрия гидроксид, триэтанолламин или соли цинка.

Способы применения

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

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

При использовании в качестве модуляторов ROR γ t соединения изобретения можно вводить в эффективном количестве в пределах диапазона доз от около 0,5 мг до около 10 г, предпочтительно от около

0,5 мг до около 5 г, однократно или в несколько приемов в сутки. На вводимую дозу будут влиять такие факторы, как способ введения, состояние здоровья, масса тела и возраст пациента, периодичность лечения и наличие сопутствующих и не связанных типов лечения.

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

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

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

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

Настоящее изобретение также охватывает способ получения фармацевтической композиции, включающий в себя смешивание фармацевтически приемлемого носителя с любым из соединений настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение включает в себя фармацевтические композиции, полученные путем смешивания фармацевтически приемлемого носителя с любым из соединений настоящего изобретения.

Полиморфы и сольваты.

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

Подразумевается, что в объем настоящего изобретения включены полиморфы и сольваты соединений настоящего изобретения. Таким образом, в способах лечения настоящего изобретения термин "введение" охватывает средства лечения, облегчения или предотвращения синдрома, расстройства или заболевания, описанного в настоящем документе, с помощью соединений настоящего изобретения или их полиморфа или сольвата, очевидно включенного в объем изобретения, хотя и не описанного конкретно.

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

В другом варианте осуществления изобретение относится к применению соединения, описанного в формуле I, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с повышенной

или патологической активностью ROR γ t.

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

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

Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в виде атропоизомеров. Атропоизомеры представляют собой стереоизомеры, полученные путем затрудненного поворота вокруг одинарных связей, где барьер стерической деформации при повороте достаточно высок, чтобы можно было выделить конформеры. Следует понимать, что все такие конформеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

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

Если в ходе способов получения соединений в соответствии с изобретением образуются смеси стереоизомеров, эти стереоизомеры можно выделить традиционными методиками, такими как препаративная хроматография. Соединения можно получить в рацемической форме или отдельные энантиомеры можно получить в результате энантиоспецифического синтеза или посредством разделения. Соединения можно, например, разделить на составляющие их энантиомеры стандартными методиками, такими как формирование диастереомерных пар посредством формирования соли с оптически активной кислотой, такой как (-)-ди-*p*-толуоил-D-винная кислота и/или (+)-ди-*p*-толуоил-L-винная кислота, с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободного основания. Соединения также можно разделить посредством образования диастереомерных сложных эфиров или амидов с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного соединения. Альтернативно, соединения можно разделять с помощью хиральной колонки посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) или сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ). В некоторых случаях могут существовать ротамеры соединений, наблюдаемые на ^1H ЯМР, приводящие к появлению сложных мультиплетов и объединению пиков на спектре ^1H ЯМР.

Хиральные центры, для которых известна абсолютная конфигурация, отмечены префиксами R и S, которые присвоены в соответствии со стандартной процедурой правила последовательностей, и им при необходимости предшествуют соответствующие локанты. Хиральные центры, для которых известна относительная, но не абсолютная конфигурация, произвольно маркируются префиксами R* и S*, и им при необходимости предшествуют соответствующие локанты. Эти префиксы присваивают в соответствии со стандартной процедурой правила последовательностей на основании произвольного допущения, что центр хиральности с наименьшим локантом имеет хиральность R. Если соединение содержит хиральные центры с известными абсолютными конфигурациями и стерически не связанный набор хиральных центров с известными относительными конфигурациями, но неизвестными абсолютными конфигурациями, то для обозначения последних применяют префиксы R* и S* (Pure & Appl. Chem. 45, 1976, 11-30).

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

Сокращения

Здесь и в остальном тексте заявки могут применяться приведенные ниже сокращения.

Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
VINAP	(±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин
Boc	трет-бутилоксикарбонил
уш.	уширенный
bu	бутил
Cy	циклогексил
д	дублет
dba	дибензилиденацетон
DBU	1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен
ДХЭ	дихлорэтан
ДХМ	дихлорметан
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин (основание Хюнига)
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодимид
EtOAc	этилацетат
ИЭР	ионизация электрораспылением
Et	этил
FCC	колоночная флэш-хроматография
ч	час (-ы)
HATU	гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N'</i> -тетраметилурия
HOBT	1-гидроксibenзотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
<i>i</i> -Pr или <i>i</i> Pr	изопропил
Гц	Герц
ЖХ	жидкостная хроматография
ЛАН	алюмогидрид лития
м	мультиплет
М	молярный (моль/л)
Me	метил
мин	минута (-ы)
МГц	мегагерц
мкм	микромметр

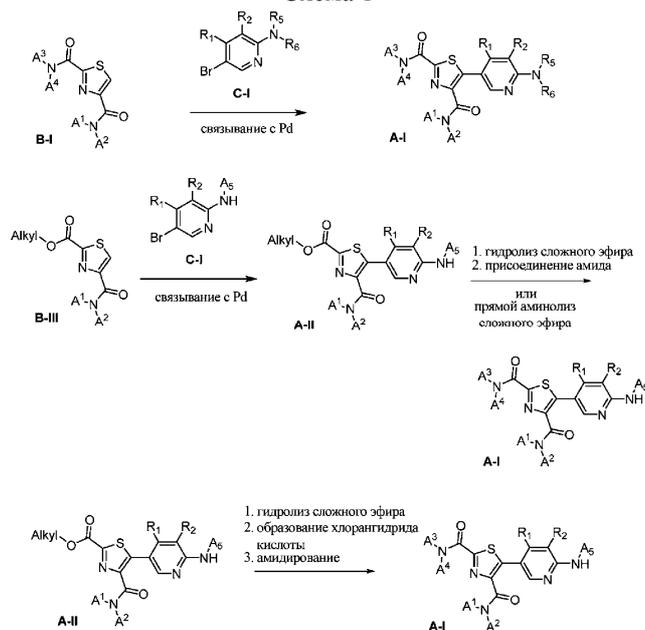
мм	миллиметр	
MS	масс-спектрометрия	
н.	нормальный	
NBS	N-бромсукцинимид	
нм	нанометр	
ЯМР	ядерный магнитный резонанс	
Piv	пивалоил/пиваловый (Me ₃ CO)	
Pr	пропил	
PuBOP	гексафторфосфат	(бензотриазол-1-илокси) -
	трипирролидинофосфония	
к	квадруплет	
к. т.	комнатная температура	
с	синглет	
СФХ	сверхкритическая жидкостная хроматография	
SPhos	2-дициклогексилфосфино-2', 6'-диметоксибифенил	
т	третичный	
т	триплет	
т-Bu	трет-бутил	
TBS	трет-бутилдиметилсилил	
TEA	триэтиламин	
трет	третичный	
TFA	трифторуксусная кислота	
ТГФ	тетрагидрофуран	
THP	тетрагидропиран	
Ts	тозил	
XantPhos	4, 5-бис (дифенилфосфино) -9, 9-диметилксантен	
XtalFluor-E®	тетрафторборат (диэтиламино) дифторсульфония	

Общие схемы

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

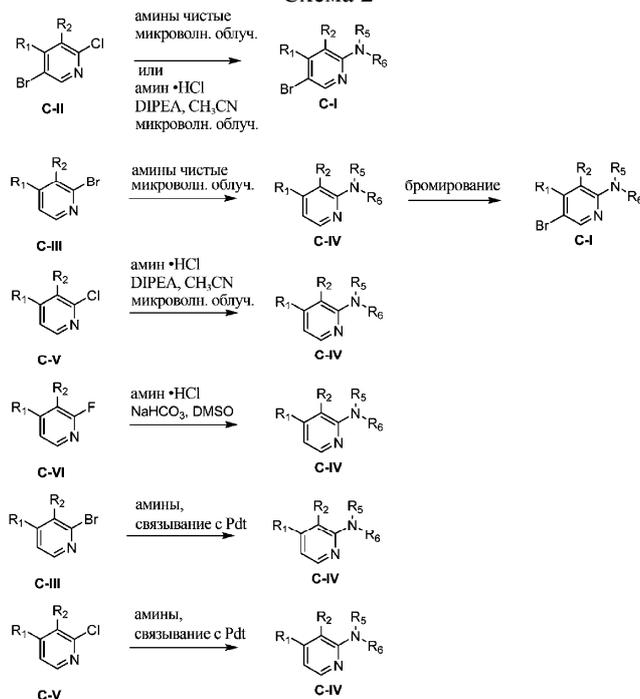
Соединения настоящего изобретения можно получать в соответствии со схемами 1-3. Связывание 3-пиридилной группы с тиазольным кольцом соединений формулы I можно выполнить посредством связывания 5-бромпиридиновых составляющих блоков С-I с тиазольными производными В-I в присутствии палладиевого катализатора с применением соответствующих лигандов, растворителей, добавок и температур с образованием 5-(3-пиридил)-замещенных тиазолов А-I (схема 1). Альтернативно, 5-(3-пиридил)-замещенные тиазолы А-II можно получить путем связывания 5-бромпиридиновых составляющих блоков С-I со сложными эфирами тиазола В-III в присутствии палладиевого катализатора, применяя соответствующие лиганды, растворители, добавки и температуры. Последующий гидролиз сложных эфиров с применением таких реагентов, как трет-бутоксид калия, в таких растворителях, как ТГФ, и образование амидной связи с применением таких реагентов, как НАТУ и DIPEA, в таких растворителях, как DMF, позволяет получить 5-(3-пиридил)-замещенные тиазолы А-I. Альтернативно, прямой аминолит сложных эфиров А-II аминами в таких растворителях, как EtOH, далее позволяет получить 5-(3-пиридил)-замещенные тиазолы А-I. При использовании гидрохлоридных солей аминов прямой аминолит достигается в приемлемых растворителях, таких как EtOH, в присутствии оснований, таких как DIPEA. В некоторых случаях гидролиз сложных эфиров А-II с применением таких реагентов, как DIPEA, в таких растворителях, как EtOH и вода, позволяет получить соответствующие карбоновые кислоты, которые затем превращают в соответствующие хлорангидриды с применением таких реагентов, как оксаллилхлорид и DMF, в таких растворителях, как ДХМ. Далее можно выполнить образование амидной связи, применяя амины в присутствии DIPEA, в таких растворителях, как ДХМ, с получением замещенных тиазолов А-I.

Схема 1



Получение 2-амино-5-бромпиридинов С-I показано на схеме 2. 2-Амино-5-бромпиридины С-I можно получить путем прямого аминирования 5-бром-2-хлорпиридинов С-II аминами при микроволновом облучении. Альтернативно, при использовании гидрохлоридных солей аминов прямое аминирование проводят в приемлемых растворителях, таких как ацетонитрил, в присутствии оснований, таких как DIPEA. Прямое аминирование 2-бромпиридинов С-III аминами при микроволновом облучении позволяет получить промежуточные соединения С-IV. Альтернативно, промежуточные соединения С-IV получают путем прямого аминирования 2-хлорпиридинов С-V гидрохлоридными солями аминов в приемлемых растворителях, таких как ацетонитрил, в присутствии оснований, таких как DIPEA, или путем прямого аминирования 2-фторпиридинов С-VI гидрохлоридными солями аминов в приемлемых растворителях, таких как ДМСО, в присутствии оснований, таких как NaHCO_3 . Кроме того, 2-аминопиридины С-IV можно получить путем опосредованного палладием аминирования 2-бромпиридинов С-III или 2-хлорпиридинов С-V с применением таких реагентов, как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Бромирование с применением таких реагентов, как NBS или бром, позволяет получить 2-амино-5-бромпиридины С-I.

Схема 2

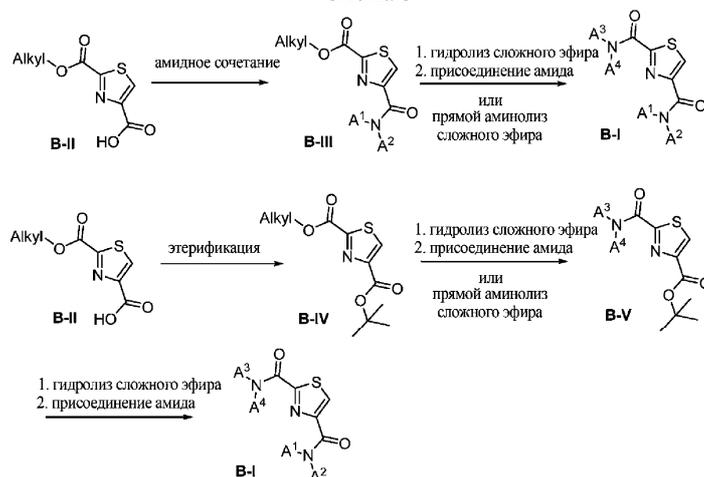


На схеме 3 показано получение тиазольных производных В-I.

В-I можно получить, начиная с 2-(алкоксикарбонил)тиазол-4-карбоновой кислоты В-II при помощи способа, включающего в себя стандартные способы образования амидной связи, гидролиз сложного эфи-

ра и образование второй амидной связи. Альтернативно, промежуточные соединения В-III можно подвергнуть прямому аминолитизу с аминами в соответствующих растворителях и при соответствующих температурах, с получением В-I. Триазолы В-I также можно получить путем образования трет-бутилового эфира В-IV из В-II, применяя трет-бутанол и TsCl в присутствии оснований, таких как пиридин. Последующий селективный гидролиз сложного эфира по 2 положению тиазольного кольца и образование амидной связи позволяют получить В-V. Альтернативно, В-V можно получить из В-IV путем прямого аминолитиза аминами в соответствующих растворителях и при соответствующих температурах. Последующий гидролиз сложного эфира с применением таких реагентов, как TFA, с последующим образованием амидной связи позволяет получить В-I.

Схема 3

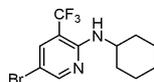


Промежуточные соединения

Соединения настоящего изобретения можно получить с помощью способов, известных специалистам в данной области.

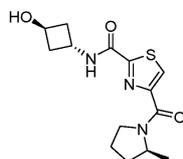
Подразумевается, что следующие примеры представляют собой только репрезентативные примеры настоящего изобретения и ни в коей мере не ограничивают изобретение.

Промежуточное соединение 1. 5-Бром-N-циклогексил-3-(трифторметил)пиридин-2-амин



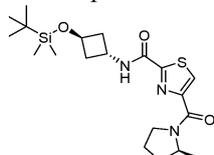
Раствор 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина (250 мг, 0,960 ммоль) и циклогексанамина (571 мг, 5,76 ммоль) во флаконе СЕМ для микроволновой обработки нагревали в микроволновой печи при 140°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали в смесь 1:1 насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и воды и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Остаток повторно растворяли в ДХМ и очищали FCC (10% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 2. Стадия А. N-((1r,3r)-3-Гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 73: стадия С, применяя (1r,3r)-3-аминоциклобутанол вместо метил 1-(аминометил)циклобутанола.

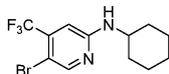
Промежуточное соединение 2. Стадия В. N-((1r,3r)-3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-4-((S)-2-метилпирролин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



К раствору N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (300 мг, 1,0 ммоль, промежуточное соединение 2: стадия А), TBSCl (220 мг, 1,5 ммоль) и ДХМ (15 мл) добавляли имидазол (330 мг, 4,9 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться при комн. темп. в течение 16 ч. Затем к реакционной смеси добавляли воду (20 мл), после чего экстрагировали ДХМ (30

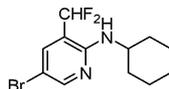
мл×2). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи FCC (0-5% ДХМ/МеОН) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 3. 5-Бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



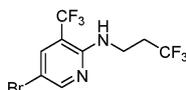
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 4. 5-Бром-N-циклогексил-3-(дифторметил)пиридин-2-амин



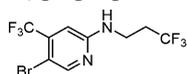
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя 5-бром-2-хлор-3-(дифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 5. 5-Бром-3-(трифторметил)-N-(3,3,3-трифторпропил)пиридин-2-амин



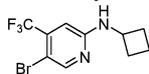
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя 3,3,3-трифторпропан-1-амин вместо циклогексанамина.

Промежуточное соединение 6. 5-Бром-4-(трифторметил)-N-(3,3,3-трифторпропил)пиридин-2-амин



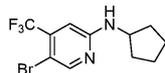
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя 3,3,3-трифторпропан-1-амин вместо циклогексанамина и 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 7. 5-Бром-N-циклобутил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



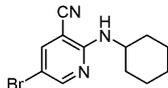
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя циклобутанамин вместо циклогексанамина и 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 8. 5-Бром-N-циклопентил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



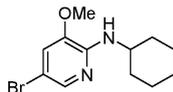
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя циклопентанамин вместо циклогексанамина и 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 9. 5-Бром-2-(циклогексиламино)никотинитрил



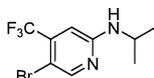
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя 5-бром-2-хлорникотинитрил вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 10. 5-Бром-N-циклогексил-3-метоксипиридин-2-амин



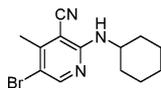
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя 5-бром-2-хлор-3-метоксипиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 11. 5-Бром-N-изопропил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



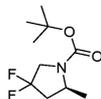
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя изопропиламин вместо циклогексанамина и 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 12. 5-Бром-2-(циклогексиламино)-4-метилникотинонитрил



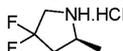
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя 5-бром-2-хлор-4-метилникотинонитрил вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 13. Стадия А. (S)-трет-Бутил 4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилат



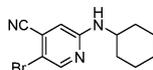
К раствору триэтиламина тригидрофторида (0,82 мл, 5,0 ммоль) и триметиламина (0,35 мл, 2,5 ммоль) в ДХМ (2 мл) при комнатной температуре в высушенном в печи флаконе для микроволновой обработки последовательно добавляли XtalFluor-E® (860 мг, 3,8 ммоль) и (S)-1-Вос-2-метилпирролидин-4-он (500 мг в 1,9 мл ДХЭ). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 90 мин, затем позволяли охладиться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь далее охлаждали до 0°C и медленно гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (3×), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали над Celite® и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи FCC (0-20% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

Промежуточное соединение 13. Стадия В. Гидрохлорид (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидина



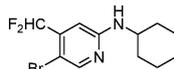
(S)-трет-Бутил 4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (790 мг, 3,6 ммоль, промежуточное соединение 13: стадия А) растворяли в HCl (4 М в 1,4-диоксане, 15 мл) и 1,4-диоксане (3,5 мл) при 0°C и полученной смеси позволяли нагреться до комн. темп., а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

Промежуточное соединение 14. 5-Бром-2-(циклогексиламино)изоникотинонитрил



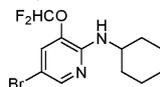
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя 5-бром-2-хлоризоникотинонитрил вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 15. 5-Бром-N-циклогексил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин



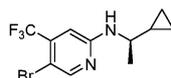
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя 5-бром-2-хлор-4-(дифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 16. 5-Бром-N-циклогексил-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин



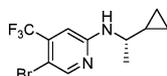
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя 5-бром-2-хлор-3-(дифторметокси)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 17. (R)-6-Бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя (R)-1-циклопропилэтанамин вместо циклогексанамин и 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

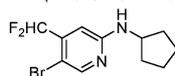
Промежуточное соединение 18. (S)-6-Бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя (S)-1-циклопропилэтанамин вместо циклогексанамин и 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пи-

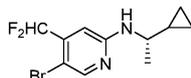
ридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 19. 5-Бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин



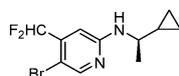
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя циклопентанамин вместо циклогексанамин и 5-бром-2-хлор-4-(дифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 20. (S)-6-Бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин



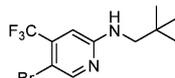
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя (S)-1-циклопропилэтанамин вместо циклогексанамин и 5-бром-2-хлор-4-(дифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 21. (R)-6-Бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин



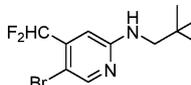
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя (R)-1-циклопропилэтанамин вместо циклогексанамин и 5-бром-2-хлор-4-(дифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 22. 5-Бром-N-неопентил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



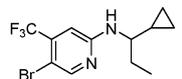
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиримидин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина и неопентиламин вместо циклогексанамин.

Промежуточное соединение 23. 5-Бром-4-(дифторметил)-N-неопентилпиридин-2-амин



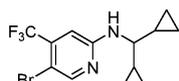
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя 5-бром-2-хлор-4-(дифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина и неопентиламин вместо циклогексанамин.

Промежуточное соединение 24. 5-Бром-N-(1-циклопропилпропил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



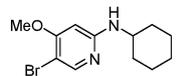
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина и 1-циклопропилпропан-1-амин вместо циклогексанамин.

Промежуточное соединение 25. 6-Бром-N-(дициклопропилметил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



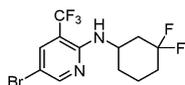
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина и дициклопропилметанамин вместо циклогексанамин.

Промежуточное соединение 26. 5-Бром-N-циклогексил-4-метоксипиридин-2-амин



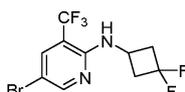
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 1, применяя 5-бром-2-хлор-4-(метокси)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 27. 5-Бром-N-(3,3-дифторциклогексил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин



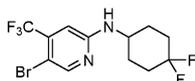
Раствор 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина (200 мг, 0,770 ммоль), гидрохлорида 3,3-дифторциклогексанамина (395 мг, 2,30 ммоль), DIPEA (0,53 мл, 3,1 ммоль) и ацетонитрила (2,0 мл) объединяли во флаконе СЕМ для микроволновой обработки и нагревали в микроволновой печи при 140°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали в смесь 1:1 насыщенный водный раствор бикарбоната натрия/вода и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи FCC (10% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 28. 6-Бром-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин



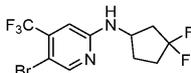
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 27, применяя гидрохлорид 3,3-дифторциклобутанамина вместо гидрохлорида 3,3-дифторциклогексанамина.

Промежуточное соединение 29. 6-Бром-N-(4,4-дифторциклогексил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



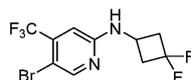
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 27, применяя гидрохлорид 4,4-дифторциклогексанамина вместо гидрохлорида 3,3-дифторциклогексанамина и 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 30. 6-Бром-N-(3,3-дифторциклопентил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



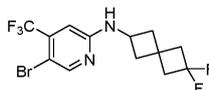
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 27, применяя гидрохлорид 3,3-дифторциклопентанамина вместо гидрохлорида 3,3-дифторциклогексанамина и 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 31. 6-Бром-N-(3,3-дифторциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



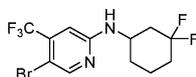
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 27, применяя гидрохлорид 3,3-дифторциклобутанамина вместо гидрохлорида 3,3-дифторциклогексанамина и 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 32. 6-Бром-N-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 27, применяя гидрохлорид 6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-амина вместо гидрохлорида 3,3-дифторциклогексанамина и 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

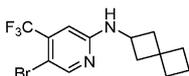
Промежуточное соединение 33. 6-Бром-N-(3,3-дифторциклогексил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 27, применяя 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

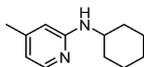
Промежуточное соединение 34. 5-Бром-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-

амин



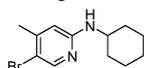
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 27, применяя гидрохлорид спиро[3.3]гептан-2-амина вместо гидрохлорида 3,3-дифторциклогексанамин и 5-бром-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин вместо 5-бром-2-хлор-3-(трифторметил)пиридина.

Промежуточное соединение 35. Стадия А. N-Циклогексил-4-метилпиридин-2-амин



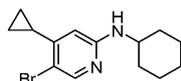
Смесь 2-бром-4-метилпиридина (500 мг, 2,91 ммоль), циклогексанамин (348 мг, 3,51 ммоль), Pd₂(dba)₃ (28 мг, 0,030 ммоль), BINAP (91 мг, 0,15 ммоль), NaOt-Bu (563 мг, 5,86 ммоль) и толуола (20 мл) в круглодонной колбе на 100 мл нагревали при 100°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Неочищенную реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета, применяемого на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 35. Стадия В. 5-Бром-N-циклогексил-4-метилпиридин-2-амин



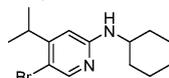
Смесь N-циклогексил-4-метилпиридин-2-амина (200 мг, 1,05 ммоль, промежуточное соединение 35: стадия А), NBS (185 мг, 1,04 ммоль) и ДХМ (10 мл) в круглодонной колбе перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Смесь концентрировали, остаток снова растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (5% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

Промежуточное соединение 36. 5-Бром-N-циклогексил-4-циклопропилпиридин-2-амин



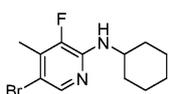
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 35, применяя 2-бром-4-циклопропилпиридин вместо 2-бром-4-метилпиридина на стадии А.

Промежуточное соединение 37. 5-Бром-N-циклогексил-4-изопропилпиридин-2-амин



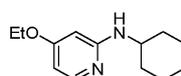
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 35, применяя 2-бром-4-изопропилпиридин вместо 2-бром-4-метилпиридина на стадии А.

Промежуточное соединение 38. 5-Бром-N-циклогексил-3-фтор-4-метилпиридин-2-амин



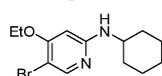
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 35, применяя 2-бром-3-фтор-4-метилпиридин вместо 2-бром-4-метилпиридина на стадии А.

Промежуточное соединение 39. Стадия А. N-Циклогексил-4-этоксипиридин-2-амин



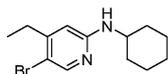
Смесь 2-хлор-4-этоксипиридина (200 мг, 1,3 ммоль), циклогексанамин (152 мг, 1,47 ммоль), Pd₂(dba)₃ (12 мг, 0,013 ммоль), BINAP (40 мг, 0,064 ммоль), NaOt-Bu (244 мг, 2,53 ммоль) и толуола (5 мл) в круглодонной колбе на 50 мл, оснащенной обратным холодильником, нагревали при 100°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Неочищенную реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде красного масла, которое применяли в последующих реакциях без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 39. Стадия В. 5-Бром-N-циклогексил-4-этоксипиридин-2-амин



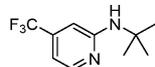
Смесь N-циклогексил-4-этоксипиридин-2-амина (154 мг, 0,676 ммоль, промежуточное соединение 39: стадия А), NBS (123 мг, 0,676 ммоль) и ДХМ (10 мл) в круглодонной колбе на 50 мл перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Смесь концентрировали досуха, остаток снова растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (5% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение 40. 5-Бром-N-циклогексил-4-этилпиридин-2-амин



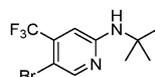
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 39, применяя 2-хлор-4-этилпиридин вместо 2-хлор-4-этоксипиридина на стадии А.

Промежуточное соединение 41. Стадия А. N-(трет-Бутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



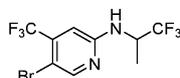
В высушенный в печи флакон в атмосфере N₂ добавляли натрия трет-бутоксид (1,40 г, 14,6 ммоль), BINAP (427 мг, 0,690 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (312 мг, 0,340 ммоль). Затем к этой смеси добавляли раствор трет-бутиламина (1,00 г, 13,7 ммоль) и 2-бром-4-(трифторметил)пиридина (1,50 г, 6,63 ммоль) в ТГФ (15,0 мл, ТГФ барботировали N₂ в течение 1 ч перед применением). Далее флакон запечатывали и нагревали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и затем экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха, получив оранжевое масло, применяемое на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 41. Стадия В. 6-Бром-N-(трет-бутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



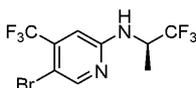
В круглодонную колбу на 300 мл в азотной атмосфере добавляли N-(трет-бутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (3,0 г, 14 ммоль, промежуточное соединение 41: стадия А), NBS (1,9 г, 11 ммоль) и ДХМ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч, затем выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (10% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 42. 5-Бром-4-(трифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин



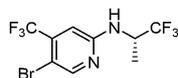
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя 1,1,1-трифторпропан-2-амин вместо трет-бутиламина на стадии А.

Промежуточное соединение 43. (R)-5-Бром-4-(трифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин



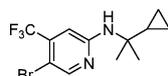
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин вместо трет-бутиламина на стадии А.

Промежуточное соединение 44. (S)-5-Бром-4-(трифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин



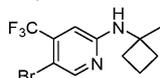
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин вместо трет-бутиламина на стадии А.

Промежуточное соединение 45. 6-Бром-N-(2-циклопропилпропан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



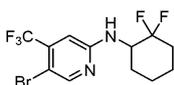
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя 2-циклопропилпропан-2-амин вместо трет-бутиламина на стадии А.

Промежуточное соединение 46. 6-Бром-N-(1-метилциклобутан-1-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



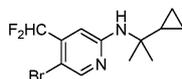
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя гидрохлорид 1-метилциклобутанамина вместо трет-бутиламина на стадии А.

Промежуточное соединение 47. 6-Бром-N-(2,2-дифторциклогексил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



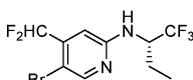
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя гидрохлорид 2,2-дифторциклогексанамина вместо трет-бутиламина на стадии А.

Промежуточное соединение 48. 6-Бром-N-(2-циклопропилпропан-2-ил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин



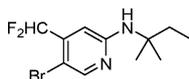
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя 2-циклопропилпропан-2-амин вместо трет-бутиламина и 2-бром-4-(дифторметил)пиридин вместо 2-бром-4-(трифторметил)пиридина на стадии А.

Промежуточное соединение 49. (S)-5-Бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)пиридин-2-амин



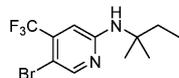
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя (S)-1-трифторметилпропиламин вместо трет-бутиламина и 2-бром-4-(дифторметил)пиридин вместо 2-бром-4-(трифторметил)пиридина на стадии А.

Промежуточное соединение 50. 5-Бром-4-(дифторметил)-N-(трет-пентил)пиридин-2-амин



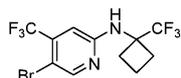
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя трет-амиламин вместо трет-бутиламина и 2-бром-4-(дифторметил)пиридин вместо 2-бром-4-(трифторметил)пиридина на стадии А.

Промежуточное соединение 51. 5-Бром-N-(трет-пентил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



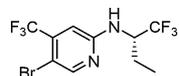
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя трет-амиламин вместо трет-бутиламина на стадии А.

Промежуточное соединение 52. 5-Бром-4-(трифторметил)-N-(1-(трифторметил)циклобутил)пиридин-2-амин



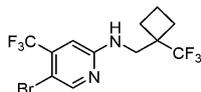
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя 1-(трифторметил)циклобутан-1-амин вместо трет-бутиламина на стадии А.

Промежуточное соединение 53. (S)-5-Бром-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



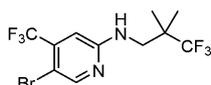
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя (S)-1-трифторметилпропиламин вместо трет-бутиламина на стадии А.

Промежуточное соединение 54. 5-Бром-4-(трифторметил)-N-((1-(трифторметил)циклобутил)метил)пиридин-2-амин



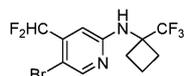
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя (1-(трифторметил)циклобутил)метанамин вместо трет-бутиламина на стадии А.

Промежуточное соединение 55. 5-Бром-N-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



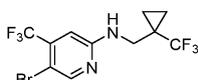
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропан-1-амин вместо трет-бутиламина на стадии А.

Промежуточное соединение 56. 5-Бром-4-(дифторметил)-N-(1-(трифторметил)циклобутан-1-ил)пиридин-2-амин



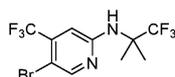
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя 1-(трифторметил)циклобутан-1-амин вместо трет-бутиламина и 2-бром-4-(дифторметил)пиридин вместо 2-бром-4-(трифторметил)пиридина на стадии А.

Промежуточное соединение 57. 5-Бром-4-(трифторметил)-N-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)пиридин-2-амин



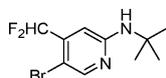
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя (1-(трифторметил)циклопропил)метанамин вместо трет-бутиламина на стадии А.

Промежуточное соединение 58. 5-Бром-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



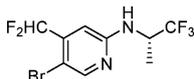
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амин вместо трет-бутиламина на стадии А.

Промежуточное соединение 59. 5-Бром-N-(трет-бутил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин



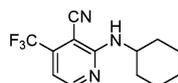
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя 2-бром-4-(дифторметил)пиридин вместо 2-бром-4-(трифторметил)пиридина на стадии А.

Промежуточное соединение 60. (S)-5-Бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин



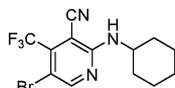
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя 2-бром-4-(дифторметил)пиридин вместо 2-бром-4-(трифторметил)пиридина и (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин вместо трет-бутиламина на стадии А.

Промежуточное соединение 61. Стадия А. 2-(Циклогексиламино)-4-(трифторметил)никотинитрил



Раствор 2-бром-4-(трифторметил)никотинитрила (250 мг, 0,996 ммоль), циклогексанамина (119 мг, 1,20 ммоль), Pd₂(dba)₃ (10 мг, 0,011 ммоль), BINAP (32 мг, 0,051 ммоль), NaOt-Bu (193 мг, 2,00 ммоль) и толуола (5 мл) в круглодонной колбе на 50 мл, оснащенной обратным холодильником, нагревали при 100°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Неочищенную реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

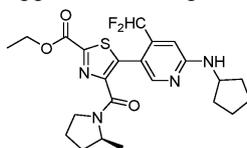
Промежуточное соединение 61. Стадия В. 5-Бром-2-(циклогексиламино)-4-(трифторметил)никотинитрил



Раствор 2-(циклогексиламино)-4-(трифторметил)никотинитрила (100 мг, 0,371 ммоль, промежуточное соединение 61: стадия А), брома (1 мл) и уксусной кислоты (12 мл) перемешивали при комн. темп. в течение ночи в круглодонной колбе на 50 мл в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в

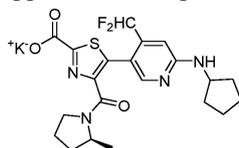
насыщенный водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 мл), экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), высушивали над безводным MgSO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи FCC (5% EtOAc /петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 62. Стадия А. Этил (S)-5-(6-(циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



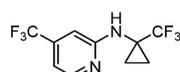
5-Бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (870 мг, 3,0 ммоль, промежуточное соединение 19), (S)-этил 4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (720 мг, 2,7 ммоль, промежуточное соединение 73, стадия А), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (67 мг, 0,30 ммоль), $\text{PCu}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (220 мг, 0,60 ммоль), пивалевую кислоту (122 мг, 1,20 ммоль), K_2CO_3 (1,66 г, 12,0 ммоль) и DMA (10 мл) помещали в пробирку для микроволновой обработки на 20 мл в атмосфере Ar . Полученную смесь барботировали Ar в течение 5 мин, а затем перемешивали при 120°C в микроволновой печи в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта. Очистка при помощи FCC (10-50% петролейный эфир/ EtOAc) позволяла получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение 62. Стадия В. Калий (S)-5-(6-(циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоновая кислота.



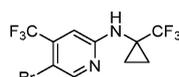
$t\text{-BuOK}$ (140 мг, 1,2 ммоль) добавляли к смеси, состоящей из (S)-этил 5-(6-(циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (540 мг, 1,1 ммоль, промежуточное соединение 62: стадия А), H_2O (0,5 мл) и ТГФ (2 мл) в круглодонной колбе на 25 мл. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, после чего разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл \times 2). Водный слой замораживали, применяя сухой лед/ацетон, а затем лиофилизировали до сухости с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение 63. Стадия А. 4-(Трифторметил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил)пиридин-2-амин



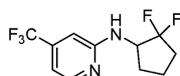
В высушенный в печи флакон в атмосфере N_2 добавляли натрия трет-бутоксид (357 мг, 3,70 ммоль), BINAP (111 мг, 0,180 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (81 мг, 0,088 ммоль). Затем добавляли раствор 1-(трифторметил)циклопропанамина (464 мг, 3,60 ммоль) и 2-бром-4-(трифторметил)пиридина (400 мг, 1,77 ммоль) в ТГФ (3,9 мл) и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3,5 часа. Смесь разделяли между насыщенным водным раствором NaHCO_3 (30 мл) и EtOAc (30 мл) и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде желто-оранжевого масла, которое применяли без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 63. Стадия В. 5-Бром-4-(трифторметил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил)пиридин-2-амин



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41: стадия В, применяя 4-(трифторметил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 63: стадия А) вместо N-(трет-бутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина.

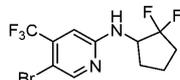
Промежуточное соединение 64. Стадия А. N-(2,2-дифторциклопентил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



В высушенный в печи флакон в атмосфере N_2 добавляли 2,2-дифторциклопентан-1-амин· HCl (400 мг, 2,40 ммоль) и NaHCO_3 (213 мг, 2,50 ммоль). Далее добавляли смесь 2-фтор-4-(трифторметил)пиридина (203 мг, 1,20 ммоль) в ДМСО (2 мл, барботирован азотом в течение 1 ч перед

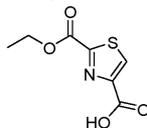
добавлением) и полученную смесь перемешивали при 140°C в течение 20 ч. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и EtOAc (20 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (2×15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла, которое применяли без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 64. Стадия В. 6-Бром-N-(2,2-дифторциклопентил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



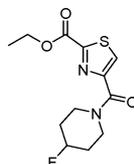
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41: стадия В, применяя N-(2,2-дифторциклопентил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 64: стадия А) вместо N-(трет-бутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина.

Промежуточное соединение 65. Стадия А. 2-(Этоксикарбонил)тиазол-4-карбоновая кислота



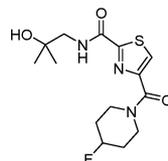
В трехгорлую круглодонную колбу на 200 мл в азотной атмосфере добавляли 3-бром-2-оксопропановую кислоту (5 г, 30 ммоль) и безводный 1,4-диоксан (50 мл). К этой смеси добавляли этил 2-амино-2-тиоксоацетат (4,1 г, 31 ммоль) и смесь нагревали при 50°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, остаток растворяли в насыщенном водном растворе NaHCO₃ (100 мл) и воде (100 мл) и водный раствор экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Водный слой подкисляли до pH ~ 2 концентрированной HCl. После образования осадка (~ 20 мин) водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества красного цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 65. Стадия В. Этил 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



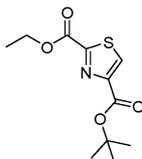
В круглодонную колбу на 200 мл в атмосфере N₂ добавляли 2-(этоксикарбонил)тиазол-4-карбоновую кислоту (2,5 г, 12 ммоль, промежуточное соединение 65: стадия А) и DMF (65 мл). После помещения кислоты в раствор добавляли RuBOP (9,7 г, 19 ммоль) и метилморфолин (2,9 г, 29 ммоль). Через 10 мин добавляли 4-фторпиперидин (2,3 г, 16 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комн. темп. Далее реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1×), водой (2×) и соевым раствором (1×), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (0-80% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 65. Стадия С. 4-(4-Фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



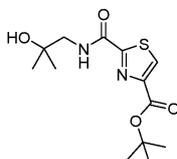
В круглодонную колбу на 100 мл добавляли этил 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (0,76 г, 2,6 ммоль, промежуточное соединение 65: стадия В) и толуол (13 мл). Затем к реакционной смеси добавляли раствор 1-амино-2-метилпропан-2-ола (473 мг, 5,31 ммоль) в толуоле (5 мл), а затем K₂CO₃ (0,73 г, 5,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали водой, затем соевым раствором, далее сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (0-80% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 66. Стадия А. 4-трет-Бутил 2-этил тиазол-2,4-дикарбоксилат



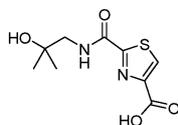
Круглодонную колбу в атмосфере N_2 , содержащую 2-(этоксикарбонил)тиазол-4-карбоновую кислоту (2,0 г, 9,9 ммоль, промежуточное соединение 65: стадия А), трет-БуОН (18 мл, 190 ммоль) и пиридин (5 мл), охлаждали до $0^\circ C$ на ледяной бане, а затем одной порцией добавляли TsCl (4,4 г, 23 ммоль). Реакционной смеси позволяли постепенно нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора карбоната калия (100 мл) и воды (100 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь экстрагировали эфиром (3×100 мл) и объединенные органические слои промывали 5% насыщенным водным раствором K_2CO_3 (2×100 мл) и 5% насыщенным водным раствором K_2CO_3 в солевом растворе (1×100 мл). Далее объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи FCC (0-80% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 66. Стадия В. трет-Бутил 2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоксилат



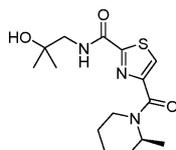
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 65, стадия С, применяя 4-трет-бутил 2-этил тиазол-2,4-дикарбоксилат (промежуточное соединение 66: стадия А) вместо этил 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 66. Стадия С. 2-((2-Гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоновая кислота



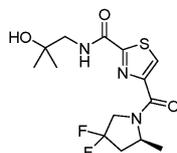
Раствору трет-бутил 2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоксилата (1,0 г, 3,3 ммоль, промежуточное соединение 66: стадия В) в смеси 1:1 TFA:ДХМ (20 мл) позволяли отстояться в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток помещали в высокий вакуум на ночь с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без очистки.

Промежуточное соединение 66. Стадия D. (S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



В круглодонную колбу на 100 мл в азотной атмосфере, содержащую 2-((2-гидрокси-2-метилпропил)карбамоил)тиазол-4-карбоновую кислоту (806 мг, 3,3 0 ммоль, промежуточное соединение 66: стадия С) добавляли DMF (20 мл), а затем RuBOP (2,6 г, 5,0 ммоль) и метилморфолин (1,10 г, 10,9 ммоль). Через 10 мин добавляли (S)-2-метилпиперидин (491 мг, 4,90 ммоль) и реакционную смесь оставили перемешиваться в течение ночи при комн. темп. Реакционную смесь выливали в этилацетат и промывали водой ($3 \times$) и соевым раствором ($1 \times$). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (0-50% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

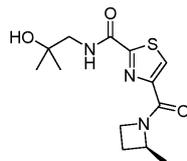
Промежуточное соединение 67. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 66: стадия D, применяя (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин гидрохлорид (промежуточное соединение 13:

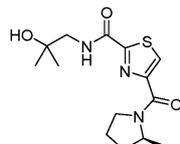
стадия В) вместо (S)-2-метилпиперидина.

Промежуточное соединение 68. (S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилазетидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



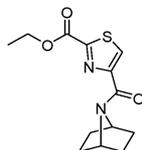
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 66: стадия D, применяя гидрохлорид (S)-2-метилазетидина вместо (S)-2-метилпиперидина.

Промежуточное соединение 69. (S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



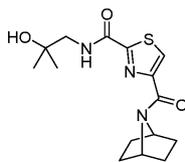
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 66: стадия D, применяя (S)-2-метилпирролидин вместо (S)-2-метилпиперидина.

Промежуточное соединение 70. Стадия А. Этил-4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



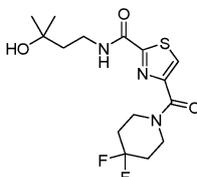
В круглодонную колбу на 200 мл в атмосфере N₂ добавляли 2-(этоксикарбонил)тиазол-4-карбоновую кислоту (6,0 г, 30 ммоль, промежуточное соединение 65, стадия А) и метил ТНР (70 мл). Смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли (1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан (4,4 г, 33 ммоль). Далее добавляли раствор пропилфосфонового ангидрида (≥50% мас.% в EtOAc) (28 мл, 44 ммоль), после чего добавляли DIPEA (16 мл, 95 ммоль). Смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (4×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 70. Стадия В. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



В двухгорлую колбу на 200 мл в атмосфере N₂ добавляли этил-4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (9,5 г, 34 ммоль, промежуточное соединение 70, стадия А), 1-амино-2-метилпропан-2-ол (13,3 г, 149 ммоль) и EtOH (100 мл) и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. Затем реакционную смесь вылили в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc (5×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (0-10% ДХМ/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения.

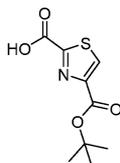
Промежуточное соединение 71. 4-(4,4-Дифторпиперидин-1-карбонил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения

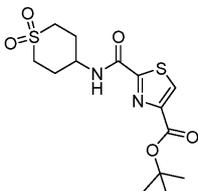
70, применяя 4,4-дифторпиперидин вместо (1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептана на стадии А и 4-амино-2-метилбутан-2-ол вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола на стадии В.

Промежуточное соединение 72. Стадия А. 4-(трет-Бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновая кислота



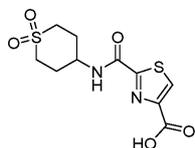
К раствору 4-трет-бутил 2-этил тиазол-2,4-дикарбоксилата (5,0 г, 19 ммоль, промежуточное соединение 66: стадия А) в ТГФ (50 мл) добавляли водный раствор LiOH (21 мл, 1 М, 21 ммоль) по каплям в течение 2 мин при комн. темп. и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток подкисляли водным раствором 1 М HCl до pH 6 и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета, применяемого на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 72. Стадия В. трет-Бутил 2-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)карбамоил)тиазол-4-карбоксилат



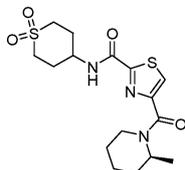
В круглодонную колбу на 250 мл в атмосфере N₂ добавляли 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновую кислоту (6,0 г, 20 ммоль, промежуточное соединение 72: стадия А), 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид гидрохлорид (4,4 г, 24 ммоль), НАТУ (9,0 г, 24 ммоль), DIPEA (7,7 г, 60 ммоль) и DMF (30 мл). Смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 16 ч, а затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток повторно кристаллизовали из EtOAc (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение 72. Стадия С. 2-((1,1-Диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)карбамоил)тиазол-4-карбоновая кислота



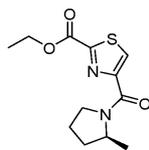
трет-Бутил 2-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)карбамоил)тиазол-4-карбоксилат (1,0 г, 2,8 ммоль, промежуточное соединение 72: стадия В) растворяли в смеси 1:1 TFA:ДХМ (20 мл) и позволяли отстояться в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток помещали в высокий вакуум на ночь с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без очистки.

Промежуточное соединение 72. Стадия D. (S)-N-(1,1-Диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



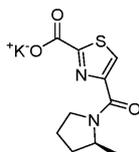
В круглодонную колбу на 100 мл в атмосфере N₂, содержащую 2-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)карбамоил)тиазол-4-карбоновую кислоту (500 мг, 1,6 ммоль, промежуточное соединение 72: стадия С), добавляли DMF (10 мл), а затем RuBOP (1,3 г, 2,5 ммоль) и метилморфолин (0,55 г, 5,4 ммоль). Через 10 мин добавляли (S)-2-метилпиперидин (244 мг, 2,52 ммоль) в DMF (5,0 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при 50°C. Затем реакционную смесь выливали в этилацетат и промывали водой (3×) и солевым раствором (1×). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (0-50% этилацетат/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 73. Стадия А. Этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



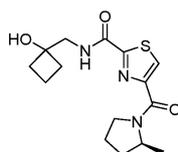
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 65: стадия В, применяя (S)-2-метилпирролидин вместо 4-фторпиперидина.

Промежуточное соединение 73. Стадия В. Калий (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



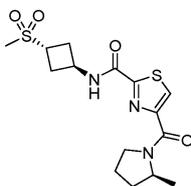
Раствор (5)-этил 4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (7,5 г, 28 ммоль, промежуточное соединение 73: стадия А), калий т-бутоксид (3,44 г, 311 ммоль), ТГФ (160 мл) и H₂O (4 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл×2). Водный слой собирали и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

Промежуточное соединение 73. Стадия С. (S)-N-((1-Гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



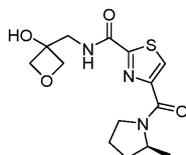
В круглодонную колбу на 300 мл в атмосфере N₂ добавляли ED·HCl (4,9 г, 26 ммоль), 1-(аминометил) циклобутанол (1,3 г, 13 ммоль), калий (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (3,6 г, 13 ммоль, промежуточное соединение 73: стадия В), HOBT (3,5 г, 26 ммоль), DIPEA (6,8 мл, 39 ммоль) и ТГФ (100 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего разбавляли этилацетатом (200 мл). Данную смесь промывали H₂O (50 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ. Очищенный материал суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/аcetона и затем лиофилизировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение 74. 4-((S)-2-Метилпирролидин-1-карбонил)-N-((1r,3r)-3-(метилсульфонил)циклобутил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 73: стадия С, применяя (1r,3r)-3-(метилсульфонил)циклобутанамин вместо 1-(аминометил)циклобутанола.

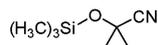
Промежуточное соединение 75. (S)-N-((3-Гидроксиоксетан-3-ил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 73: стадия С, применяя 3-(аминометил)оксетан-3-ол вместо 1-(аминометил)циклобутанола.

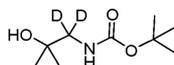
С помощью описанных процедур можно получить следующие промежуточные соединения.

Промежуточное соединение 76. Стадия А. 2-Метил-2-((триметилсилил)окси)пропаннитрил



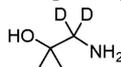
В колбу, содержащую ацетон (2 мл, 27,1 ммоль), йодид цинка (173 мг, 0,54 ммоль) и ДХМ (55 мл), добавляли триметилсилилцианид (4,4 мл, 35,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 , слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 76. Стадия В. трет-Бутил (2-гидрокси-2-метилпропил-1,1-d₂)карбамат



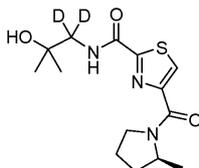
В герметичную пробирку, содержащую боран-d₃ (7 мл, 7 ммоль, 1 М в ТГФ), добавляли 2-метил-2-((триметилсилил)окси)пропаннитрил (1,3 г, 7 ммоль, промежуточное соединение 76: стадия А) и полученный раствор перемешивали при 65°C в течение 15 ч. Смеси позволяли охладиться до комнатной температуры, затем добавляли воду до прекращения выделения H_2 . Далее смесь подогрели до 60°C и ТГФ удаляли в потоке N_2 . Раствору позволяли охладиться до комнатной температуры, затем добавляли водный раствор 1н. HCl (3 мл), а затем медленно концентрированную HCl (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ТГФ (8 мл) и нейтрализовали 10 М водным NaOH . Далее добавляли Вос-ангидрид (1,5 мл, 7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч. Смесь разбавляли EtOAc , слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали, применяя FCC (0-60% EtOAc /гексаны), с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 76. Стадия С. Гидрохлорид 1-амино-2-метилпропан-1,1-d₂-2-ола



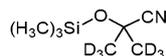
Смесь трет-бутил (2-гидрокси-2-метилпропил-1,1-d₂)карбамата (1,2 г, 6,4 ммоль, промежуточное соединение 76: стадия В), TFA (5,9 мл, 76 ммоль) и ДХМ (22 мл) перемешивали при комн. темп. В течение 15 ч. Раствор концентрировали досуха, затем растворяли в ДХМ/MeOH. Далее добавляли HCl (1,8 мл, 7,0 ммоль, 4 М в 1,4-диоксане) и полученный раствор концентрировали досуха. Остаток суспендировали в EtOAc /гексан и интенсивно перемешивали в потоке N_2 . Смесь фильтровали и твердые вещества промывали гексаном. Затем твердые вещества растворяли в MeOH и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 76. Стадия D. (S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил-1,1-d₂)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



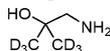
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для промежуточного соединения 70, применяя (S)-2-метилпирролидин вместо (1s,4s)-7-забицикло[2.2.1]гептана на стадии А и гидрохлорид 1-амино-2-метилпропан-1,1-d₂-2-ола (промежуточное соединение 76: стадия С) вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола на стадии В.

Промежуточное соединение 77. Стадия А. 2-(Метил-d₃)-2-((триметилсилил)окси) пропаннитрил-3,3,3-d₃



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для промежуточного соединения 76: стадия А, применяя ацетон-d₆ вместо ацетона.

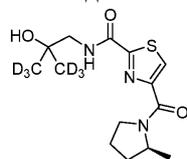
Промежуточное соединение 77. Стадия В. Гидрохлорид 2-(аминометил)пропан-1,1,1,3,3,3-d₆-2-ола



2-(Метил-d₃)-2-((триметилсилил)окси)пропаннитрил-3,3,3-d₃ (11,64 г, 71,3 ммоль, промежуточное соединение 77: стадия А) добавляли к суспензии ЛАН (5,4 г, 142,5 ммоль, 1 М в ТГФ) в ТГФ (150 мл) при 0-5°C. Полученной суспензии позволяли нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Далее раствор охлаждали до 0°C и последовательно по каплям добавляли воду (5,4 мл), 15% водный раствор NaOH (5,4 мл) и воду (16 мл). Смеси позволяли прогреться до комнатной температуры в течение 20 мин, а затем фильтровали через Celite® и осадок на фильтре промывали ТГФ. Фильтрат и промывной раствор объединяли и концентрировали досуха. Остаток разбавляли ТГФ, затем добавляли HCl (12,5 мл, 50

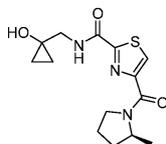
ммоль, 4 М в 1,4-диоксане) и полученную смесь концентрировали досуха. К остатку добавляли EtOAc и продукт доводили до твердого состояния. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали EtOAc, растворяли в MeOH и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 77. Стадия С. (S)-N-(2-Гидрокси-2-(метил-d₃)пропил-3,3,3-d₃)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



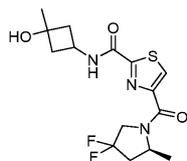
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для промежуточного соединения 70, применяя (S)-2-метилпирролидин вместо (1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептана на стадии А и гидрохлорид 2-(аминометил)пропан-1,1,1,3,3,3-d₆-2-ола (промежуточное соединение 77: стадия В) вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола на стадии В.

Промежуточное соединение 78. (S)-N-((1-Гидроксициклопропил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



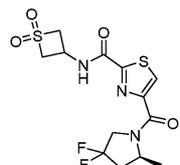
Указанное в заголовке соединение можно получить так, как описано для промежуточного соединения 70, применяя (S)-2-метилпирролидин вместо (1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептана на стадии А и 1-(аминометил)циклопропан-1-ол вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола на стадии В.

Промежуточное соединение 79. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)тиазол-2-карбоксамид



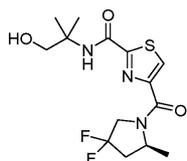
Указанное в заголовке соединение можно получить так, как описано для промежуточного соединения 70, применяя (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин гидрохлорид (промежуточное соединение 13: стадия В) вместо (1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептана на стадии А и 3-амино-1-метилциклобутан-1-ол вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола на стадии В.

Промежуточное соединение 80. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(1,1-диоксидотетан-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



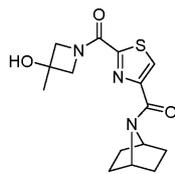
Указанное в заголовке соединение можно получить так, как описано для промежуточного соединения 70, применяя (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин гидрохлорид (промежуточное соединение 13: стадия В) вместо (1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептана на стадии А и 3-аминотетан 1,1-диоксид вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола на стадии В.

Промежуточное соединение 81. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид



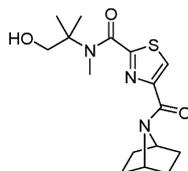
Указанное в заголовке соединение можно получить так, как описано для промежуточного соединения 70, применяя (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин гидрохлорид (промежуточное соединение 13: стадия В) вместо (1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептана на стадии А и 2-амино-2-метилпропан-1-ол вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола на стадии В.

Промежуточное соединение 82. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-ил)(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метанон



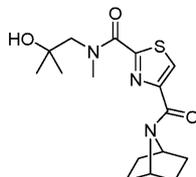
Указанное в заголовке соединение можно получить так, как описано для промежуточного соединения 70, применяя 3-метилазетидин-3-ол вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола на стадии В.

Промежуточное соединение 83. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-N-метилтиазол-2-карбоксамид



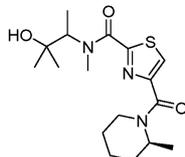
Указанное в заголовке соединение можно получить так, как описано для промежуточного соединения 70, применяя 2-метил-2-(метиламино)пропан-1-ол вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола на стадии В.

Промежуточное соединение 84. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилтиазол-2-карбоксамид



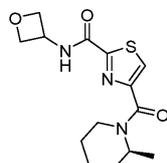
Указанное в заголовке соединение можно получить так, как описано для промежуточного соединения 70, применяя 2-метил-1-(метиламино)пропан-2-ол вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола на стадии В.

Промежуточное соединение 85. N-(3-Гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-4-((S)-2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



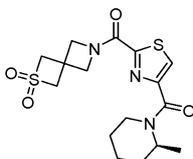
Указанное в заголовке соединение можно получить так, как описано для промежуточного соединения 70, применяя (S)-2-метилпиперидин вместо (1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептана на стадии А и 2-метил-3-(метиламино)бутан-2-ол вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола на стадии В.

Промежуточное соединение 86. (S)-4-(2-Метилпиперидин-1-карбонил)-N-(оксетан-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



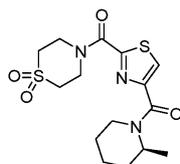
Указанное в заголовке соединение можно получить так, как описано для промежуточного соединения 70, применяя (S)-2-метилпиперидин вместо (1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептана на стадии А и оксетан-3-амин вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола на стадии В.

Промежуточное соединение 87. (S)-2-(2,2-Диоксидо-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)тиазол-4-ил)(2-метилпиперидин-1-ил)метанон



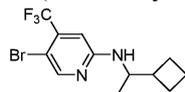
Указанное в заголовке соединение можно получить так, как описано для промежуточного соединения 70, применяя (S)-2-метилпиперидин вместо (1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептана на стадии А и 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан 2,2-диоксид вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола на стадии В.

Промежуточное соединение 88. (S)-(2-(1,1-Диоксидтиоморфолин-4-карбонил)тиазол-4-ил)(2-метилпиперидин-1-ил)метанон



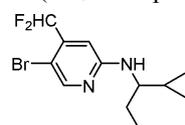
Указанное в заголовке соединение можно получить так, как описано для промежуточного соединения 70, применяя (S)-2-метилпиперидин вместо (1*s*,4*s*)-7-азабицикло[2.2.1]гептана на стадии А и тиоморфолин 1,1-диоксид вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола на стадии В.

Промежуточное соединение 89. 6-Бром-N-(1-циклобутилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



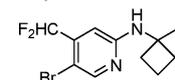
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя 1-циклобутилэтан-1-амин вместо трет-бутиламина на стадии А.

Промежуточное соединение 90. 6-Бром-N-(1-циклопропилпропил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин



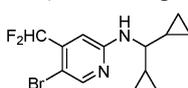
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя 1-циклопропилпропан-1-амин вместо трет-бутиламина и 2-бром-4-(дифторметил)пиридин вместо 2-бром-4-(трифторметил)пиридина на стадии А.

Промежуточное соединение 91. 6-Бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин



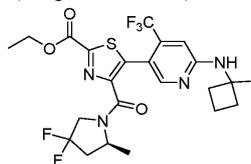
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя гидрохлорид 1-метилциклобутанамина вместо трет-бутиламина и 2-бром-4-(дифторметил)пиридин вместо 2-бром-4-(трифторметил)пиридина на стадии А.

Промежуточное соединение 92. 6-Бром-N-(дициклопропилметил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин



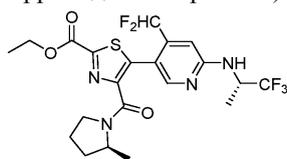
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя дициклопропилметанамин вместо трет-бутиламина и 2-бром-4-(дифторметил)пиридин вместо 2-бром-4-(трифторметил)пиридина на стадии А.

Промежуточное соединение 93. Этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



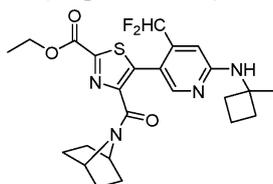
В емкость высокого давления на 300 мл с завинчивающейся крышкой в атмосфере N₂ добавляли 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (6,5 г, 21,0 ммоль, промежуточное соединение 46), этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (4,3 г, 14,1 ммоль, промежуточное соединение 109: стадия А), карбонат калия (3,9 г, 28,2 ммоль) и DMF (150 мл, продувка N₂ в течение 1 ч). К этой смеси добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)Pd(0), (1,4 г, 2,7 ммоль), реакционную смесь закрывали крышкой и нагревали при 130°C в течение 8 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×), затем объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали под пониженным давлением. Неочищенный остаток повторно растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (0-80% этилацетат/гексаны) с получением пенистого твердого вещества рыжего цвета после удаления растворителя под пониженным давлением.

Промежуточное соединение 94. Этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



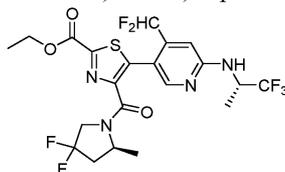
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 93, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 60) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 73: стадия А) вместо этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 95. Этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



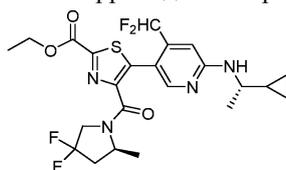
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 93, применяя 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 91) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 70: стадия А) вместо этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 96. Этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



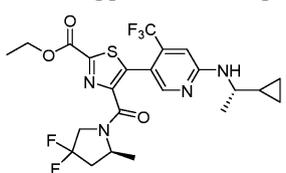
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 93, применяя (S)-5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 60) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин.

Промежуточное соединение 97. Этил 5-(6-(((S)-1-циклопропилэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



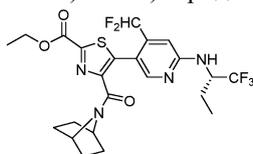
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 93, применяя (S)-5-бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 20) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин.

Промежуточное соединение 98. Этил 5-(6-(((S)-1-циклопропилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



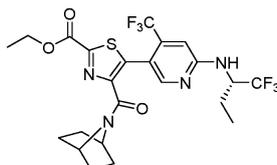
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 93, применяя (S)-5-бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 18) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин.

Промежуточное соединение 99. Этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



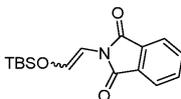
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 49) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин, и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 70: стадия А) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Промежуточное соединение 100. Этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



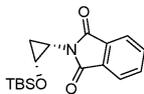
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 53) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 70: стадия А) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Промежуточное соединение 101. Стадия А. (E/Z)-2-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)винил)изоиндолин-1,3-дион



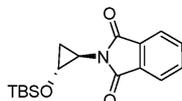
В круглодонную колбу на 250 мл добавляли N-(2-оксоэтил)фталимид (6 г, 31,7 ммоль), трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (8,7 мл, 37,9 ммоль) и ДХМ (100 мл). Далее по каплям добавляли DBU (5,4 мл, 36,1 ммоль) и полученный желтый раствор перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Раствор отмывали 1 М водным H₂SO₄ (50 мл) и водный слой экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали при помощи FCC (0-5% EtOAc/гексаны) с получением указанных в заголовке соединений в виде желтых масел.

Промежуточное соединение 101. Стадия В.1. 2-((1S*,2R*)-2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион



В высушенную в печи круглодонную колбу на 500 мл добавляли (Z)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)винил)изоиндолин-1,3-дион (4,28 г, 14,11 ммоль, промежуточное соединение 101: стадия А) и безводный бензол (71 мл) и полученный раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане. Далее добавляли Et₂Zn (212 мл, 212 ммоль, 1 М в гексанах), затем - CH₂I₂ (17 мл, 212 ммоль), и смеси позволяли медленно нагреться до комнатной температуры, после чего перемешивали при комн. темп. в течение 21 ч. Смесь разделяли между 1н. водным раствором H₂SO₄ (100 мл) и гексанами (100 мл). Слои разделяли и органический слой промывали водой (100 мл), а затем насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл), после чего сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (0-10% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 101. Стадия В.2. 2-((1R*,2R*)-2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион

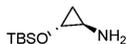


В высушенную в печи круглодонную колбу на 500 мл добавляли (Z)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)винил)изоиндолин-1,3-дион (4,28 г, 14,11 ммоль, промежуточное соединение

101: стадия А) и безводный бензол (71 мл) и полученный раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане. Далее добавляли Et₂Zn (212 мл, 212 ммоль, 1 М в гексанах), затем CH₂I₂ (17 мл, 212 ммоль), и смеси позволяли медленно нагреться до комнатной температуры, после чего перемешивали при комн. темп. в течение 21 ч. Смесь разделяли между 1н. водным раствором H₂SO₄ (100 мл) и гексанами (100 мл).

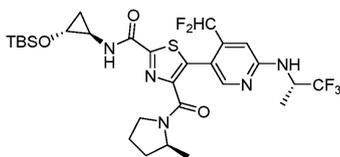
Слои разделяли и органический слой промывали водой (100 мл), а затем - насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл), после чего сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (0-10% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 101. Стадия С. транс-(1R*,2R*)-2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклопропан-1-амин



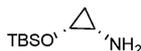
В круглодонную колбу на 200 мл добавляли 2-((1R*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион (4,53 г, 14,27 ммоль, промежуточное соединение 101. Стадия В.2), ДХМ (55 мл) и EtOH (11 мл). Затем добавляли гидрат гидразина (4,16 мл, 85,62 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. Смесь фильтровали через слой Celite® и раствор концентрировали досуха. Неочищенный материал растворяли в ДХМ и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 101. Стадия D. N-((1R*,2R*)-2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



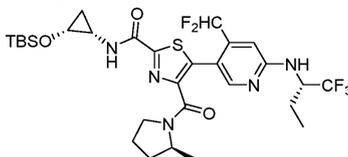
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя транс-(1R*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропан-1-амин (промежуточное соединение 101: стадия С) вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 101. Стадия E. цис-(1S*,2R*)-2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклопропан-1-амин



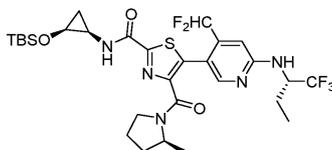
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для промежуточного соединения 101: стадия С, применяя 2-((1S*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)изоиндолин-1,3-дион (промежуточное соединение 101: стадия В.1) вместо 2-((1R*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)изоиндолин-1,3-диона.

Промежуточное соединение 101. Стадия F1. N-((1R*,2S*)-2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



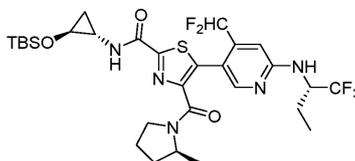
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя цис-(1S*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропан-1-амин (промежуточное соединение 101: стадия E) вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Whelk O1 (S,S), 5 мкм, 250×21,1 мм, подвижная фаза: 22% iPrOH + 0,3% iPrNH₂, 78% CO₂, энантиомер, элюирующий первым).

Промежуточное соединение 101. Стадия F2. N-((1S*,2R*)-2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



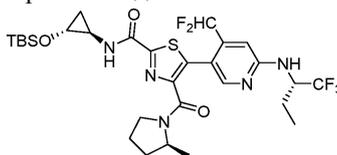
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя цис-(1S*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропан-1-амин (промежуточное соединение 101: стадия E) вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Whelk O1 (S,S), 5 мкм, 250×21,1 мм, подвижная фаза: 22% iPrOH + 0,3% iPrNH₂, 78% CO₂, энантиомер, элюирующийся вторым).

Промежуточное соединение 101. Стадия G1. N-((1R*,2R*)-2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



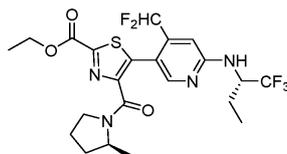
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для промежуточного соединения 101: стадия D, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 7,5% iPrOH + 0,3% iPrNH₂, 92,5% CO₂, энантиомер, элюирующийся первым).

Промежуточное соединение 101. Стадия G2. N-((1S*,2S*)-2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



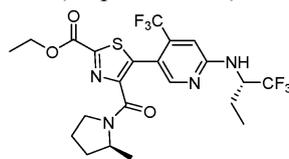
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для промежуточного соединения 101: стадия D, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 7,5% iPrOH + 0,3% iPrNH₂, 92,5% CO₂, энантиомер, элюирующийся вторым).

Промежуточное соединение 102. Этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



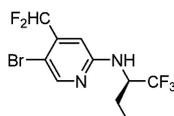
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 49) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 73: стадия A) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид.

Промежуточное соединение 103. Этил 4-(((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



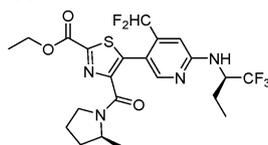
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 53) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 73: стадия А) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Промежуточное соединение 104. Стадия А. (R)-5-Бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)пиридин-2-амин



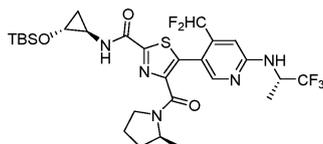
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя (R)-1,1,1-трифтор-2-бутиламин вместо трет-бутиламина и 2-бром-4-(дифторметил)пиридин вместо 2-бром-4-(трифторметил)пиридина на стадии А.

Промежуточное соединение 104. Стадия В. Этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-(((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



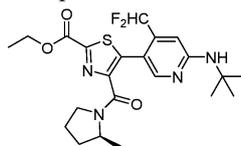
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (R)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 104: стадия А) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 73: стадия А) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Промежуточное соединение 105. транс-N-((1R*,2R*)-2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклопропан-1-ил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-(((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида



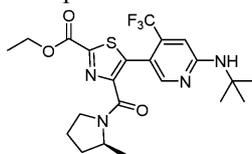
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя транс-(1R*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропан-1-амин (промежуточное соединение 101: стадия С) вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-(((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 106. Этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



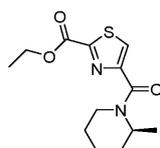
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(трет-бутил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 59) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 73: стадия А) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Промежуточное соединение 107. Этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



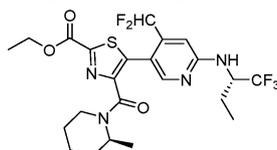
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(трет-бутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 41: стадия В) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 73: стадия А) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Промежуточное соединение 108. Стадия А. Этил (S)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



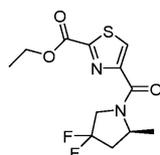
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для промежуточного соединения 70: стадия А, применяя (S)-2-метилпиперидин вместо (1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептана.

Промежуточное соединение 108. Стадия В. Этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-(((S)-2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



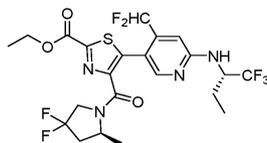
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 49) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 108: стадия А) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Промежуточное соединение 109. Стадия А. Этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



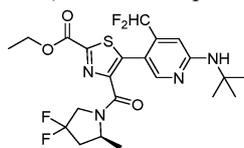
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для промежуточного соединения 70: стадия А, применяя (S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин гидрохлорид (промежуточное соединение 13: стадия В) вместо (1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептана.

Промежуточное соединение 109. Стадия В. Этил 4-(((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 49) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 109: стадия А) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Промежуточное соединение 110. Этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



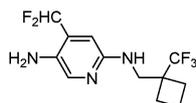
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(трет-бутил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 59) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 109: стадия А) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Промежуточное соединение 111. 2-(Аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол



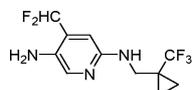
В круглодонную колбу на 25 мл добавляли раствор гидроксида аммония (2,8 мл, 21,6 ммоль, 30% в H₂O) и Et₂O (2,77 мл). Далее медленно добавляли 2,2-бис-(трифторметил)оксиран (1 мл, 8,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3,5 ч. Добавляли Et₂O (10 мл) и разделяли слои. Водный слой дополнительно экстрагировали Et₂O (15 мл) и затем органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при низкой температуре с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение 112. 5-Бром-4-(дифторметил)-N-((1-(трифторметил)циклобутил)метил)пиридин-2-амин



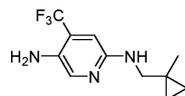
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя [1-(трифторметил)циклобутил]метанамин вместо трет-бутиламина и 2-бром-4-(дифторметил)пиридин вместо 2-бром-4-(трифторметил)пиридина на стадии А.

Промежуточное соединение 113. 5-Бром-4-(дифторметил)-N-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)пиридин-2-амин



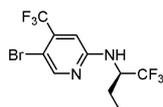
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя [1-(трифторметил)циклопропил]метанамин HCl вместо трет-бутиламина и 2-бром-4-(дифторметил)пиридин вместо 2-бром-4-(трифторметил)пиридина на стадии А.

Промежуточное соединение 114. 5-Бром-N-((1-метилциклопропил)метил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



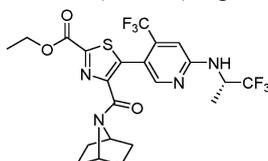
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя (1-метилциклопропил)метанамин HCl вместо трет-бутиламина на стадии А.

Промежуточное соединение 115. (R)-6-Бром-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 41, применяя (R)-1-трифторметилпропиламин вместо трет-бутиламина на стадии А.

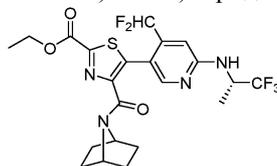
Промежуточное соединение 116. Этил 4-((1S,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения

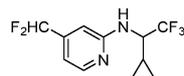
93, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 60) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 70: стадия А) вместо этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 117. Этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



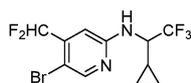
Этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (1,0 г, 3,6 ммоль, промежуточное соединение 70: стадия А), (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (1,25 г, 3,92 ммоль, промежуточное соединение 60), пивалевую кислоту (146 мг, 1,43 ммоль), K_2CO_3 (1,97 г, 14,3 ммоль), 4 Å молекулярные сита (2,0 г) и DMA (25 мл) добавляли в круглодонную колбу на 50 мл. Смесь барботировали N_2 в течение 5 мин, а затем обрабатывали $Pd(OAc)_2$ (80 мг, 0,36 ммоль), $PCu_3 \cdot HBF_4$ (260 мг, 0,707 ммоль). Полученную смесь барботировали N_2 еще 5 мин, а затем перемешивали при 95°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times 2$). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ. Продукт лиофилизировали из воды с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение 118. Стадия А. N-(1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин



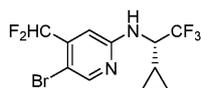
2-Бром-4-(дифторметил)пиридин (500 мг, 2,40 ммоль) и (S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин (633 мг, 3,61 ммоль), $t\text{-BuONa}$ (693 мг, 7,22 ммоль) растворяли в трет-амил-ОН (10 мл). Полученную смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали SPhos-Pd-G3-ДХМ (103 мг, 0,119 ммоль). Смесь барботировали Ag еще 5 мин, а затем перемешивали при 95°C в течение 15 ч, после чего гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл $\times 2$). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с использованием FCC (0-20% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 118. Стадия В. 6-Бром-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин



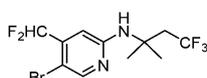
NBS (235 мг, 1,32 ммоль) добавляли частями к раствору, состоящему из N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (440 мг, 1,65 ммоль, промежуточное соединение 118: стадия А) и MeCN (30 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times 2$). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с использованием FCC (0-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 119. (S)-6-Бром-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 118, применяя (S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин вместо 1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамина на стадии А.

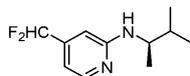
Промежуточное соединение 120. 5-Бром-4-(дифторметил)-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)пиридин-2-амин



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения

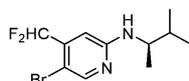
118, применяя 4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-амин вместо 1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамина на стадии А.

Промежуточное соединение 121. Стадия А. (R)-4-(Дифторметил)-N-(3-метилбутан-2-ил)пиридин-2-амин



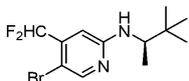
2-Хлор-4-(дифторметил)пиридин (2,0 г, 12 ммоль) и (R)-3-метилбутан-2-амин (4,3 г, 49 ммоль) помещали в пробирку для микроволновой обработки на 30 мл. Полученную смесь перемешивали, нагревая при 180°C в течение 16 ч, а затем при 200°C еще 16 ч с последующим охлаждением до комнатной температуры и концентрированием досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали, применяя FCC (0-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 121. Стадия В. (R)-5-Бром-4-(дифторметил)-N-(3-метилбутан-2-ил)пиридин-2-амин



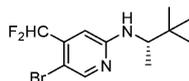
NBS (1,52 г, 8,54 ммоль) добавляли частями в имеющий температуру 0°C (лед/вода) раствор, состоящий из (R)-4-(дифторметил)-N-(3-метилбутан-2-ил)пиридин-2-амина (1,83 г, 8,54 ммоль, промежуточное соединение 121: стадия А) и дихлорметан (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего выливали в воду (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл×3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с использованием FCC (0-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 122. (R)-5-Бром-4-(дифторметил)-N-(3,3-диметилбутан-2-ил)пиридин-2-амин



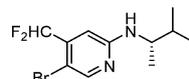
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 121, применяя (R)-3,3-диметилбутан-2-амин вместо (R)-3-метилбутан-2-амина на стадии А.

Промежуточное соединение 123. (S)-5-Бром-4-(дифторметил)-N-(3,3-диметилбутан-2-ил)пиридин-2-амин



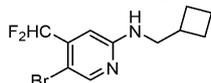
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 121, применяя (S)-3,3-диметилбутан-2-амин вместо (R)-3-метилбутан-2-амина на стадии А.

Промежуточное соединение 124. (S)-5-Бром-4-(дифторметил)-N-(3-метилбутан-2-ил)пиридин-2-амин



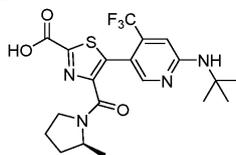
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 121, применяя (S)-3-метилбутан-2-амин вместо (R)-3-метилбутан-2-амина на стадии А.

Промежуточное соединение 125. 6-Бром-N-(циклобутилметил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 121, применяя циклобутилметанамин вместо (R)-3-метилбутан-2-амина на стадии А.

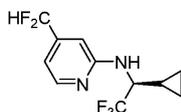
Промежуточное соединение 126. (S)-5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоновая кислота



Этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (1,01 г, 2,08 ммоль, промежуточное соединение 107) разбавляли EtOH и водой

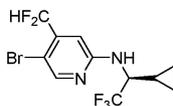
(13 мл, 1:1 об./об.) после чего добавляли DIPEA (1,1 мл, 6,3 ммоль) и суспензию перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После этого раствору позволяли охладиться и его pH довели до pH 4 при помощи 1,0н. водного раствора HCl. Полученную смесь трижды экстрагировали EtOAc и органические слои объединяли, сушили безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 127. Стадия А. (S)-N-(1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин



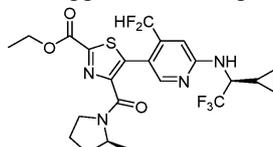
Смесь 2-бром-4-(дифторметил)пиридина (2,0 г, 9,6 ммоль), (S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин (2,2 г, 13 ммоль) и NaOt-Bu (2,77 г, 28,9 ммоль) в трет-амиловом спирте (40 мл) барботировали аргоном в течение 5 мин, после чего добавляли SPhos Pd G3 (250 мг, 0,289 ммоль) и смесь барботировали аргоном еще 5 мин. Далее смесь перемешивали при 95°C в течение 15 ч. После этого смеси позволяли охладиться, разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи FCC (0-5% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 127. Стадия В. (S)-6-Бром-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин



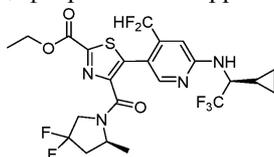
N-бромсукцинимид (1,60 г, 8,99 ммоль) добавляли частями к раствору (S)-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амина (2,40 г, 9,02 ммоль, промежуточное соединение 127: стадия А) в MeCN (25 мл) и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч. Смесь разбавляли водой и затем дважды экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи FCC (2-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 128. Этил 5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



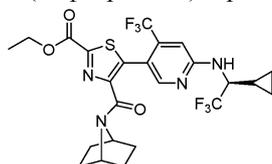
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 127: стадия В) и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 73: стадия А) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Промежуточное соединение 129. Этил 5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



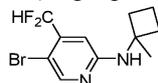
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 127: стадия В) и этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 109: стадия А) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Промежуточное соединение 130. Этил 4-((1S,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



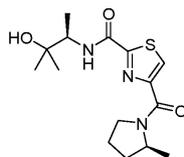
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 127: стадия В) и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 70: стадия А) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид.

Промежуточное соединение 131. 5-Бром-4-(дифторметил)-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-амин



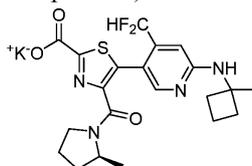
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 127, применяя 1-метилциклобутан-1-амин вместо (S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин на стадии А.

Промежуточное соединение 132. N-((R)-3-Гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



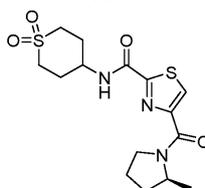
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 73: стадия А) и (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (R)-(-)-2-амино-1-пропанола.

Промежуточное соединение 133. Калий (S)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



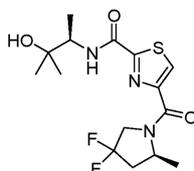
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 131) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин.

Промежуточное соединение 134. (S)-N-(1,1-Диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



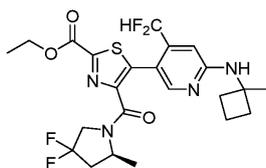
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72, стадия В, применяя калий (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 73: стадия В) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 135. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид



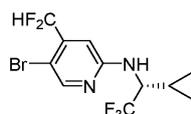
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 109: стадия А) и (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (R)-(-)-2-амино-1-пропанола.

Промежуточное соединение 136. Этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



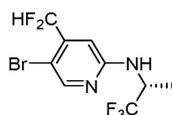
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62, стадии А, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 131) и этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 109: стадии А) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и (S)-этил 4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 137. (R)-6-Бром-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин



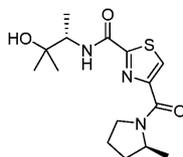
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 127, применяя (R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин вместо (S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин на стадии А.

Промежуточное соединение 138. (R)-5-Бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин



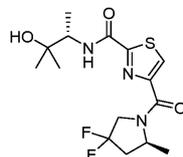
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 127, применяя (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин вместо (S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин на стадии А.

Промежуточное соединение 139. N-((S)-3-Гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаид



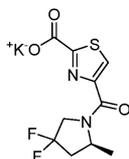
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано в примере 148, применяя этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 73: стадии А) и (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (R)-(-)-2-амино-1-пропанола.

Промежуточное соединение 140. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксаид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано в примере 148, применяя этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 109: стадии А) и (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (R)-(-)-2-амино-1-пропанола.

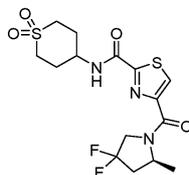
Промежуточное соединение 141. Калий (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения

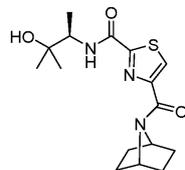
73: стадия В, применяя этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 109: стадия А) вместо этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 142. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)тиазол-2-карбоксамида



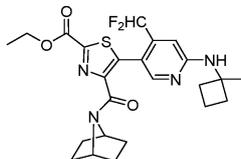
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 141) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 143. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамида



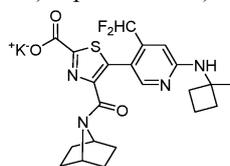
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 70: стадия А) и (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (R)-(-)-2-амино-1-пропанола.

Промежуточное соединение 144. Этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



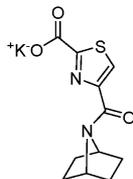
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62: стадия А, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 131) и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 70: стадия А) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 145. Калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 73: стадия В, применяя этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 144) вместо этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

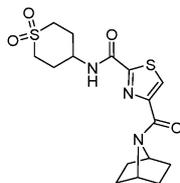
Промежуточное соединение 146. Калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 73: стадия В, применяя этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 70: стадия А) вместо этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-

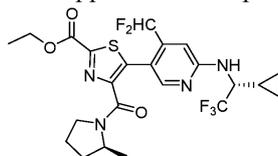
карбоксилата.

Промежуточное соединение 147. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)тиазол-2-карбоксамид



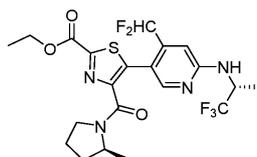
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 146) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 148. Этил 5-(6-(((R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



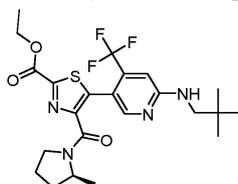
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62: стадия А, применяя (R)-5-бром-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 137) и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 73: стадия А) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 149. Этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



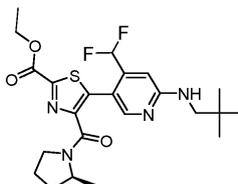
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62: стадия А, применяя (R)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 138) и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 73: стадия А) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 150. Этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-(неопентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 93, применяя 5-бром-N-неопентил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 73: стадия А) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 22) вместо этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

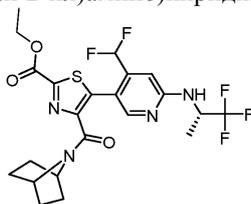
Промежуточное соединение 151. Этил (S)-5-(4-(дифторметил)-6-(неопентиламино)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 93, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-неопентилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 73: стадия А) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-

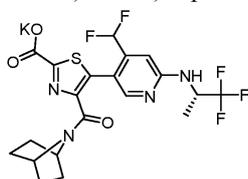
метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 23) вместо этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 152. Этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



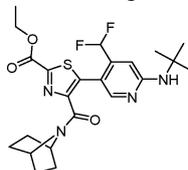
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 93, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 60) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 70: стадия А) вместо этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 153. Калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



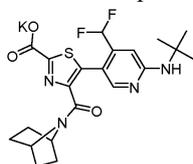
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62, стадия В, применяя этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 152) вместо этил (S)-5-(6-(циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 62, стадия А).

Промежуточное соединение 154. Этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



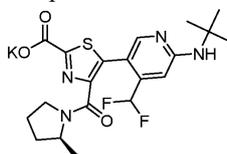
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 93, применяя 5-бром-N-(трет-бутил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 59) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 70: стадия А) вместо этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 155. Калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62, стадия В, применяя этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 154) вместо этил (S)-5-(6-(циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 62, стадия А).

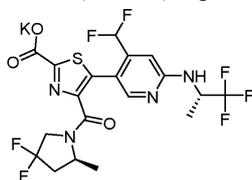
Промежуточное соединение 156. Калий (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения

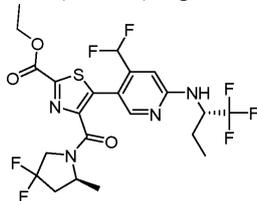
62, стадия В, применяя этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 106) вместо этил (S)-5-(6-(циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 62, стадия А).

Промежуточное соединение 157. Калий 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



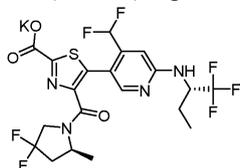
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62, стадия В, применяя этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 96) вместо этил (S)-5-(6-(циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 62, стадия А).

Промежуточное соединение 158. Этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



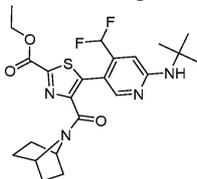
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 93, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 49) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 109: стадия А) вместо этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 159. Калий 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



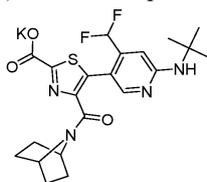
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62, стадия В, применяя этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 158) вместо этил (S)-5-(6-(циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 62, стадия А).

Промежуточное соединение 160. Этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



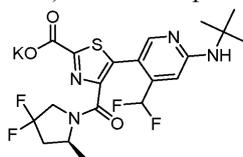
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 93, применяя 5-бром-N-(трет-бутил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 59) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 70: стадия А) вместо этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 161. Калий 4-((1*s*,4*s*)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



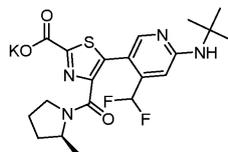
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62, стадия В, применяя этил 4-((1*s*,4*s*)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 160) вместо этил (S)-5-(6-(циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 62, стадия А).

Промежуточное соединение 162. Калий (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



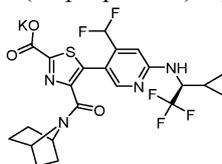
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62, стадия В, применяя этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 110) вместо этил (S)-5-(6-(циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 62, стадия А).

Промежуточное соединение 163. Калий (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат



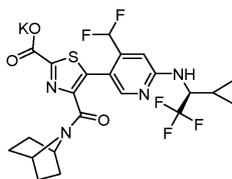
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62, стадия В, применяя этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 106) вместо этил (S)-5-(6-(циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 62, стадия А).

Промежуточное соединение 164. Калий 4-((1*s*,4*s*)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62, стадия В, применяя этил 4-((1*s*,4*s*)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 130) вместо этил (S)-5-(6-(циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 62, стадия А).

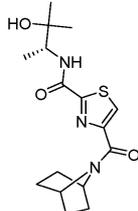
Промежуточное соединение 165. Калий 4-((1*s*,4*s*)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62, стадия В, применяя 4-((1*s*,4*s*)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение

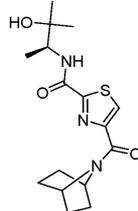
130) вместо этил (S)-5-(6-(циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 62, стадия А).

Промежуточное соединение 166. (R)-4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамида



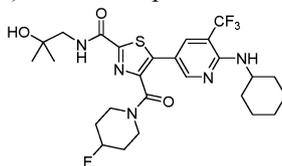
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 4-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 70: стадия А) вместо этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата.

Промежуточное соединение 167. (S)-4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамида



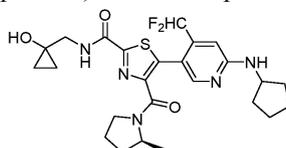
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола, и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 70: стадия А) вместо этил 4-((1R,4R)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата.

Пример 1. 5-(6-(Циклогексиламино)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамида



В высушенный в печи флакон в атмосфере N_2 добавляли 5-бром-N-циклогексил-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (100 мг, 0,3 ммоль, промежуточное соединение 1) и 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамида (130 мг, 0,40 ммоль, промежуточное соединение 65: стадия С). К этой смеси добавляли пивалевую кислоту (16 мг, 0,21 ммоль), КОАс (77 мг, 0,84 ммоль), палладия(II) ацетат (5,0 мг, 0,022 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-2-пропокси-1,1'-бифенил (19 мг, 0,044 ммоль) в указанном порядке, а затем бутиронитрил (2 мл), который барботировали азотом в течение 90 мин в отдельной колбе. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в смесь насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и воды (1: 1) и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Осадок очищали методом обратно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_4N_5O_3S$ - 571,6; полученное m/z - 572,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,41 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=2,3, 0,9$ Гц, 1H), 7,57-7,49 (м, 1H), 5,00 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,96-4,88 (м, 0,5H), 4,84-4,76 (м, 0,5H), 4,13-4,06 (м, 2H), 3,65-3,54 (м, 1H), 3,46 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,43-3,31 (м, 1H), 3,30-3,21 (м, 1H), 2,10-1,60 (м, 8H), 1,51-1,37 (м, 2H), 1,30 (с, 10,5H), 1,11-1,04 (м, 0,5H).

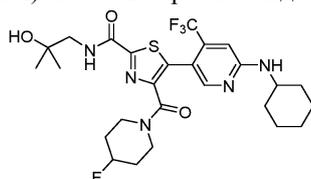
Пример 2. (S)-5-(6-(Циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-((1-гидроксициклопропил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида



ED·HCl (327 мг, 1,71 ммоль) добавляли к смеси 1-(аминометил)циклопропанола (74 мг, 0,80 ммоль),

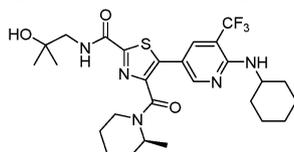
калия (S)-5-(6-(циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата (400 мг, 0,80 ммоль, промежуточное соединение 62: стадия В), НОВт (220 мг, 1,7 ммоль), DIPEA (450 мкл, 2,5 ммоль) и ТГФ (5 мл) в круглодонной колбе на 25 мл в атмосфере N₂ при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (20 мл), после чего смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₁F₂N₅O₃S - 519,6; полученное m/z - 520,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74-8,65 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,33 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,14-6,79 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,26-4,16 (м, 1H), 4,09-3,97 (м, 1H), 3,48-3,41 (м, 4H), 1,98-1,78 (м, 4H), 1,73-1,38 (м, 8H), 1,10 (д, J=6,5 Гц, 2H), 0,90 (д, J=6,5 Гц, 1H), 0,63-0,52 (м, 4H).

Пример 3. 5-(6-(Циклогексиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксаимид



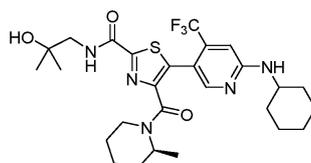
В высушенный в печи флакон в атмосфере N₂ добавляли 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (242 мг, 0,75 ммоль, промежуточное соединение 3), 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксаимид (237 мг, 0,72 ммоль, промежуточное соединение 65: стадия С), пивалат палладия (44 мг, 0,14 ммоль), карбонат цезия (232 мг, 0,71 ммоль) и DMF (10,0 мл). Реакционную смесь закрывали крышкой и нагревали при 120°C в течение 18 ч. По данным ЖХ/МС, через 18 часов продукт отсутствовал, поэтому добавляли еще 0,2 экв. пивалата палладия и реакционную смесь нагревали еще 24 ч при 120°C. Реакционную смесь охлаждали, выливали в смесь 1:1 насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и воды и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Осадок очищали методом обратно-фазовой ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₆H₃₃F₄N₅O₃S - 571,6; полученное m/z - 572,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (с, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,01-4,86 (м, 2H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,75-3,31 (м, 6H), 2,11-1,97 (м, 3H), 1,95-1,55 (м, 7H), 1,51-1,35 (м, 2H), 1,31 (с, 9H).

Пример 4. (S)-5-(6-(Циклогексиламино)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-циклогексил-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 1) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксаида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₇H₃₆F₃N₅O₃S - 567,7; полученное m/z - 568,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (дд, J=12,1, 2,4 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=20,5, 2,4 Гц, 1H), 7,62-7,51 (м, 1H), 5,02 (дд, J=29,2, 6,6 Гц, 2H), 4,62 (д, J=13,4 Гц, 0,5H), 4,12-4,04 (м, 1H), 3,77 (дд, J=9,3, 4,0 Гц, 0,5H), 3,46 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,25 (д, J=12,9 Гц, 1H), 3,07-2,80 (м, 1H), 2,14-1,98 (м, 3H), 1,81-1,35 (м, 8H), 1,33-1,03 (м, 14H).

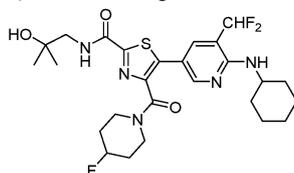
Пример 5. (S)-5-(6-(Циклогексиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксаида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₇H₃₆F₃N₅O₃S - 567,7; полученное m/z - 568,2 [M+H]⁺.

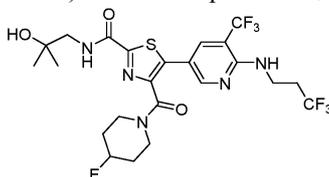
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,91 (д, $J=8,0$ Гц, 1,5H), 4,49-4,45 (м, 0,4H), 3,95 (с, 0,4H), 3,67 (с, 1H), 3,47 (дд, $J=6,3$, 1,4 Гц, 2,6H), 2,98 (т, $J=13,4$ Гц, 0,6H), 2,82-2,76 (м, 0,6H), 2,11-1,95 (м, 3H), 1,82-1,74 (м, 2H), 1,71-1,35 (м, 7H), 1,35-1,07 (м, 14H).

Пример 6. 5-(6-(Циклогексиламино)-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



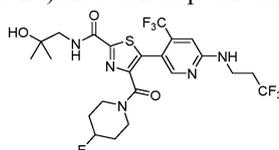
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-циклогексил-3-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 4) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ - 553,6; полученное m/z - 554,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,89 (с, 1H), 8,54 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,47 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,40-8,35 (м, 1H), 8,19 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,74-3,63 (м, 2H), 3,39-3,34 (м, 1H), 3,27 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,23-3,19 (м, 1H), 1,94-1,88 (м, 4H), 1,68 (с, 2H), 1,48-1,37 (м, 8H), 1,12 (с, 6H).

Пример 7. 4-(4-Фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-6-((3,3,3-трифторпропил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



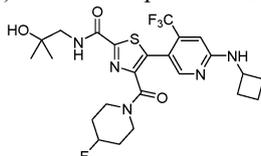
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-3-(трифторметил)-N-(3,3,3-трифторпропил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 5) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_7\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ - 585,5; полученное m/z - 585,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,48-8,44 (м, 1H), 7,87 (дд, $J=2,4$, 0,9 Гц, 1H), 7,58-7,51 (м, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,94-4,91 (м, 0,5H), 4,82-4,79 (м, 0,5H), 4,15-4,06 (м, 1H), 3,85 (к, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,66-3,52 (м, 1H), 3,47 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,44-3,35 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 2,56-2,45 (м, 2H), 2,05-1,65 (м, 5H), 1,30 (с, 6H).

Пример 8. 4-(4-Фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-(трифторметил)-6-((3,3,3-трифторпропил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



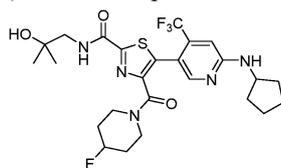
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-4-(трифторметил)-N-(3,3,3-трифторпропил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 6) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_7\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ - 585,5; полученное m/z - 585,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (с, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,20 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,92-4,78 (м, 1H), 4,00-3,87 (м, 1H), 3,72 (к, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,60-3,38 (м, 5H), 2,53-2,44 (м, 2H), 1,96-1,69 (м, 5H), 1,32 (с, 6H).

Пример 9. 5-(6-(Циклобутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



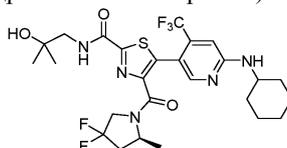
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-циклобутил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 7) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ - 543,6; полученное m/z - 544,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (с, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,23 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,83-4,74 (м, 1H), 4,22 (к, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,92 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,60-3,34 (м, 5H), 2,54-2,38 (м, 2H), 2,02-1,63 (м, 9H), 1,31 (с, 6H).

Пример 10. 5-(6-(Циклопентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



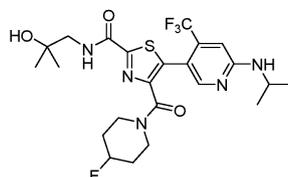
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-циклопентил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 8) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{31}F_4N_5O_3S$ - 557,6; полученное m/z - 558,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,04 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,92-4,78 (м, 1H), 4,08 (к, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,92 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,62-3,34 (м, 5H), 2,17-2,00 (м, 2H), 1,98-1,61 (м, 9H), 1,56-1,43 (м, 2H), 1,31 (с, 6H).

Пример 11. (S)-5-(6-(Циклогексиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



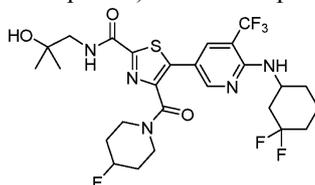
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 589,6; полученное m/z - 590,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (с, 1H), 7,50 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,89 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,75-4,65 (м, 0,3H), 4,51-4,46 (м, 0,7H), 4,13-4,01 (м, 1H), 3,94-3,82 (м, 1H), 3,67 (с, 1H), 3,56-3,44 (м, 2H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,22-1,97 (м, 3H), 1,89 (с, 1H), 1,80-1,75 (м, 2H), 1,71-1,60 (м, 1H), 1,51-1,15 (м, 14H).

Пример 12. 4-(4-Фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(6-(изопропил-амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



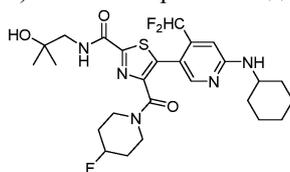
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-изопропил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 11) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{29}F_4N_5O_3S$ - 531,6; полученное m/z - 532,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20 (с, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,95-4,74 (м, 2H), 4,09-3,86 (м, 2H), 3,60-3,34 (м, 5H), 1,96-1,63 (м, 5H), 1,38-1,19 (м, 12H).

Пример 13. 5-(6-((3,3-Дифторциклогексил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



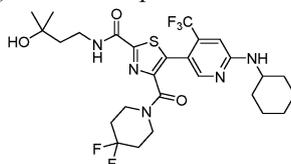
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-(3,3-дифторциклогексил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 27) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{31}F_6N_5O_3S$ - 607,6; полученное m/z - 608,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45-8,42 (м, 1H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,94-4,90 (м, 1H), 4,84-4,80 (м, 1H), 4,58-4,52 (м, 1H), 4,17-4,04 (м, 1H), 3,62-3,56 (м, 1H), 3,47 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,41-3,37 (м, 1H), 3,29-3,24 (м, 1H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,08-1,78 (м, 8H), 1,78-1,48 (м, 3H), 1,30 (с, 6H).

Пример 14. 5-(6-(Циклогексиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



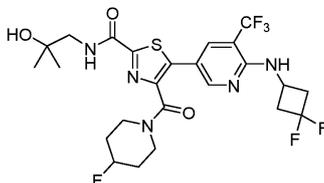
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-циклогексил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 15) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 553,6; полученное m/z - 554,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (с, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 6,85-6,63 (м, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,92-4,75 (м, 2H), 3,97-3,93 (м, 1H), 3,67 (уш. с, 1H), 3,57-3,31 (м, 5H), 2,06-2,01 (м, 2H), 1,95 (с, 1H), 1,92-1,62 (м, 7H), 1,49-1,36 (м, 2H), 1,31 (с, 9H).

Пример 15. 5-(6-(Циклогексиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)тиазол-2-карбоксамид



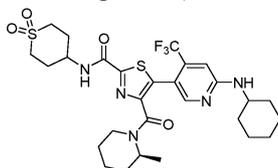
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 4-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 71) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{34}F_5N_5O_3S$ - 603,7; полученное m/z - 603,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (с, 1H), 7,97-7,93 (м, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,92 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,77-3,74 (м, 2H), 3,66-3,62 (м, 3H), 3,54-3,51 (м, 2H), 2,09-1,86 (м, 6H), 1,83-1,76 (м, 4H), 1,69-1,63 (м, 1H), 1,55 (с, 1H), 1,51-1,36 (м, 2H), 1,33 (с, 6H), 1,31-1,17 (м, 3H).

Пример 16. 5-(6-((3,3-Дифторциклобутил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



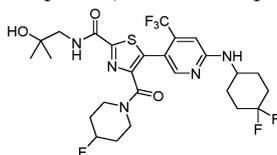
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 28) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{27}F_6N_5O_3S$ - 579,6; полученное m/z - 580,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (с, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,35 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,97-4,87 (м, 1H), 4,93-4,91 (м, 0,5H), 4,83-4,81 (м, 0,5H), 4,24 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,99-3,86 (м, 1H), 3,60-3,41 (м, 5H), 3,14-3,06 (м, 2H), 2,61-2,44 (м, 2H), 1,95-1,73 (м, 4H), 1,32 (д, $J=1,7$ Гц, 6H).

Пример 17. (S)-5-(6-(Циклогексиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



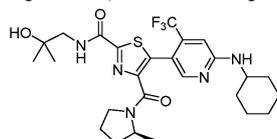
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (S)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 72: стадия D) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{36}F_3N_5O_4S_2$ - 627,8; полученное m/z - 628,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (д, $J=20,1$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J=16,1, 7,9$ Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,92 (д, $J=8,0$ Гц, 1,5H), 4,47 (д, $J=13,6$ Гц, 0,4H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,88 (с, 0,4H), 3,68 (с, 1H), 3,37 (д, $J=13,2$ Гц, 0,6H), 3,22-3,07 (м, 4H), 2,94 (т, $J=13,3$ Гц, 0,6H), 2,79 (т, $J=13,3$ Гц, 0,4H), 2,42 (дд, $J=9,8, 5,4$ Гц, 2H), 2,30 (с, 2H), 2,08-1,97 (м, 2H), 1,80-1,75 (м, 2H), 1,71-0,99 (м, 15H).

Пример 18. 5-(6-((4,4-Дифторциклогексил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



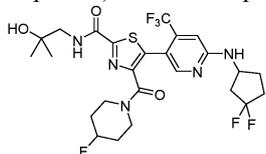
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-(4,4-дифторциклогексил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 29) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{31}F_6N_5O_3S$ - 607,6; полученное m/z - 608,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22 (с, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,94-4,87 (м, 0,5H), 4,85-4,78 (т, $J=7,7$ Гц, 1,5H), 3,99-3,88 (м, 2H), 3,61-3,37 (м, 5H), 2,23-2,07 (м, 4H), 1,96-1,70 (м, 7H), 1,66-1,56 (к, $J=14,3, 12,1$ Гц, 2H), 1,32 (с, 6H).

Пример 19. (S)-5-(6-(Циклогексиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



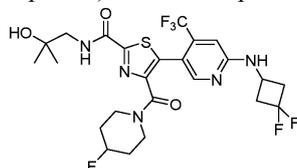
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 553,6; полученное m/z - 554,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (с, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,88 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,33-4,17 (м, 1H), 3,72-3,36 (м, 5H), 2,10-1,97 (м, 4H), 1,97-1,82 (м, 2H), 1,81-1,70 (м, 3H), 1,68-1,62 (м, 2H), 1,61-1,49 (м, 1H), 1,47-1,37 (м, 2H), 1,35-1,17 (м, 9H), 1,11 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 20. 5-(6-((3,3-Дифторциклопентил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



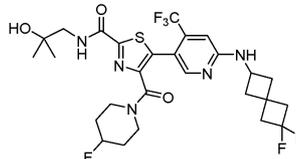
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-(3,3-дифторциклопентил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 30) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{29}F_6N_5O_3S$ - 593,6; полученное m/z - 594,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (с, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,28 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,93-4,90 (м, 0,5H), 4,83-4,80 (м, 0,5H), 4,49-4,43 (м, 1H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,61-3,38 (м, 5H), 2,71-2,55 (м, 1H), 2,39-2,22 (м, 2H), 2,21-1,94 (м, 3H), 1,93-1,71 (м, 5H), 1,32 (с, 6H).

Пример 21. 5-(6-((3,3-Дифторциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



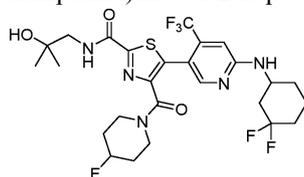
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-(3,3-дифторциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 31) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{27}F_6N_5O_3S$ - 579,6; полученное m/z - 580,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (с, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 6,58 (с, 1H), 5,49 (д, $J=6, 0$ Гц, 1H), 4,94-4,90 (м, 0,5H), 4,84-4,80 (м, 0,5H), 4,31-4,18 (м, 1H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,58-3,46 (м, 5H), 3,16-3,00 (м, 2H), 2,58-2,46 (м, 2H), 1,97-1,72 (м, 5H), 1,32 (с, 6H).

Пример 22. 5-(6-((6,6-Дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



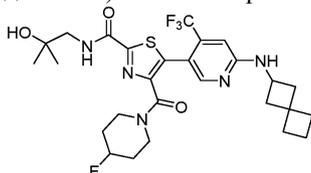
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 33) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{31}F_6N_5O_3S$ - 619,6; полученное m/z - 620,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20 (с, 1H), 7,58-7,51 (м, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,14 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,94-4,89 (м, 0,5H), 4,82-4,78 (м, 0,5H), 4,26-4,20 (м, 1H), 3,94-3,88 (м, 1H), 3,60-3,37 (м, 5H), 2,77-2,51 (м, 6H), 2,12-2,04 (м, 2H), 1,90 (с, 5H), 1,32 (с, 6H).

Пример 23. 5-(6-((3,3-Дифторциклогексил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



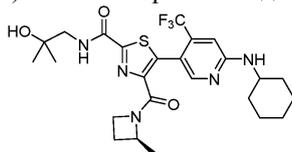
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-(3,3-дифторциклогексил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 32) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{31}F_6N_5O_3S$ - 607,6; полученное m/z - 608,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22 (с, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,04 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,94-4,90 (м, 0,5H), 4,81-4,78 (м, 0,5H), 4,22 (с, 1H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,60-3,37 (м, 5H), 2,45-2,40 (м, 1H), 2,11-1,63 (м, 11H), 1,50-1,31 (м, 1H), 1,32 (с, 6H).

Пример 24. 4-(4-Фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(6-(спиро[3.3]гептан-2-иламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



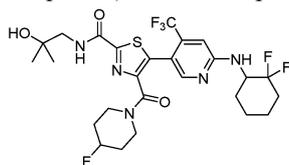
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 34) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{33}F_4N_5O_3S$ - 583,7; полученное m/z - 584,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 6,54 (с, 1H), 5,14 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,93-4,87 (м, 0,5H), 4,83-4,77 (м, 0,5H), 4,09-4,02 (м, 1H), 3,94-3,85 (м, 1H), 3,59-3,36 (м, 5H), 2,58-2,50 (м, 2H), 2,14-2,05 (м, 2H), 2,00-1,93 (м, 2H), 1,93-1,64 (м, 9H), 1,31 (с, 6H).

Пример 25. (S)-5-(6-(Циклогексиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилазетидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилазетидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 68) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 539,6; полученное m/z - 540,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57-7,48 (м, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,91-4,87 (м, 1,3H), 4,60-4,43 (м, 1,3H), 4,28-4,22 (м, 0,7H), 4,12-3,93 (м, 0,8H), 3,65 (с, 1H), 3,54-3,41 (м, 2H), 2,55-2,40 (м, 1H), 2,03 (д, $J=11,7$ Гц, 2H), 1,98-1,53 (м, 3H), 1,51-1,12 (м, 16H).

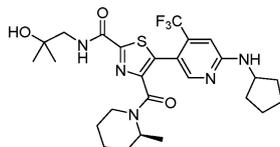
Пример 26. 5-(6-((2,2-Дифторциклогексил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-(2,2-дифторциклогексил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 47) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{31}F_6N_5O_3S$ - 607,6; полученное m/z - 608,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,25-8,19 (м, 1H), 7,60-7,51 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,10 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,89 (с, 0,5H), 4,79 (с, 0,5H), 4,40 (с, 1H), 3,94 (т, $J=15,1$ Гц, 1H), 3,59-

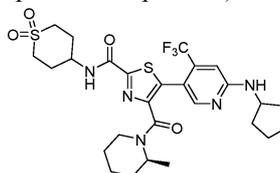
3,33 (м, 5H), 2,28-2,18 (м, 1H), 2,10 (с, 1H), 1,96 (с, 1H), 1,92-1,72 (м, 7H), 1,64-1,41 (м, 3H), 1,31 (с, 6H).

Пример 27. (S)-5-(6-(Циклопентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



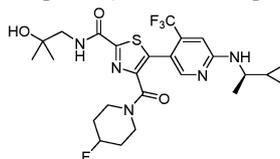
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-циклопентил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 8) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 553,6; полученное m/z - 554,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (д, $J=19,3$ Гц, 1H), 7,60 (уш. с, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,02 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,89 (с, 0,6H), 4,47 (д, $J=13,9$ Гц, 0,4H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,96 (с, 0,4H), 3,54-3,38 (м, 2,6H), 2,98 (т, $J=13,3$ Гц, 0,5H), 2,79 (т, $J=13,3$ Гц, 0,4H), 2,15-1,92 (м, 3H), 1,82-1,37 (м, 11H), 1,31 (с, 6H), 1,25-1,08 (м, 4H).

Пример 28. (S)-5-(6-(Циклопентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



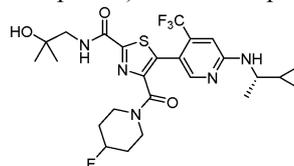
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-циклопентил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 8) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 72: стадия D) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{34}F_3N_5O_4S_2$ -613,7; полученное m/z - 614,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26-8,15 (м, 1H), 7,25-7,16 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,04 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,90 (с, 0,6H), 4,47 (д, $J=13,5$ Гц, 0,4H), 4,27-4,20 (м, 1H), 4,15-4,05 (м, 1H), 3,88 (с, 0,4H), 3,37 (д, $J=13,3$ Гц, 0,6H), 3,23-3,06 (м, 4H), 2,95 (т, $J=13,1$ Гц, 0,6H), 2,79 (т, $J=13,4$ Гц, 0,4H), 2,46-2,38 (м, 2H), 2,35-2,24 (м, 2H), 2,13-2,04 (м, 2H), 1,82-1,03 (м, 15H).

Пример 29. (R)-5-(6-((1-Циклопропилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (R)-5-бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 17) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{31}F_4N_5O_3S$ - 557,6; полученное m/z - 558,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18 (с, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,02 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,93-4,85 (м, 0,5H), 4,84-4,75 (м, 0,5H), 3,92 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,58-3,37 (м, 6H), 1,96 (с, 1H), 1,92-1,63 (м, 4H), 1,38-1,22 (м, 9H), 0,98-0,90 (м, 1H), 0,58-0,50 (м, 2H), 0,37-0,33 (м, 1H), 0,30-0,27 (м, 1H).

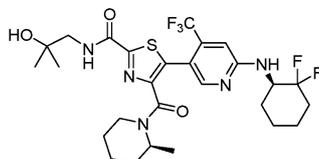
Пример 30. (S)-5-(6-((1-Циклопропилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (S)-5-бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 18) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{31}F_4N_5O_3S$ - 557,6; полученное m/z - 558,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18 (с, 1H), 7,60-7,51 (м, 1H), 6,62 (с,

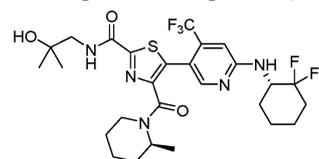
1H), 5,01 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,92-4,86 (м, 0,5H), 4,83-4,75 (м, 0,5H), 3,92 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,58-3,36 (м, 6H), 1,95 (с, 1H), 1,90-1,68 (м, 4H), 1,33-1,25 (м, 9H), 0,98-0,90 (м, 1H), 0,55-0,50 (м, 2H), 0,38-0,34 (м, 1H), 0,31-0,27 (м, 1H).

Пример 31. 5-(6-(((R*)-2,2-Дифторциклогексил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



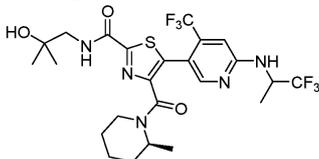
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-(2,2-дифторциклогексил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 47) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IC 5 мкм 250×21 мм, подвижная фаза: 12% EtOH + 0,2% TEA, 88% CO₂, пик, элюируемый первым), отслеживание элюирования на 254 нм. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₇H₃₄F₅N₅O₃S - 603,7; полученное m/z - 604,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (д, J=22,5 Гц, 1H), 7,67-7,56 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,12 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,89 (уш. с, 0,5H), 4,49-4,38 (м, 1,5H), 3,93 (с, 0,5H), 3,55-3,36 (м, 2,5H), 2,95 (т, J=13,2 Гц, 0,5H), 2,85-2,69 (м, 0,5H), 2,33-2,16 (м, 1H), 2,14-0,99 (м, 23H).

Пример 32. 5-(6-(((S*)-2,2-Дифторциклогексил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



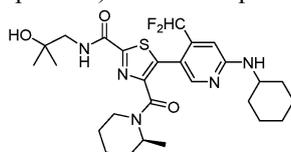
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-(2,2-дифторциклогексил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 47) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IC 5 мкм 250×21 мм, подвижная фаза: 12% EtOH + 0,2% TEA, 88% CO₂, пик, элюируемый вторым), отслеживание элюирования на 254 нм. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₇H₃₄F₅N₅O₃S - 603,7; полученное m/z - 604,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (д, J=15,9 Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,22-5,13 (м, 1H), 4,87 (уш. с, 0,5H), 4,49-4,38 (м, 1,5H), 3,95 (с, 0,5H), 3,53-3,36 (м, 2,5H), 3,04-2,90 (м, 0,5H), 2,79 (т, J=13,2 Гц, 0,5H), 2,33-2,16 (м, 1H), 2,15-1,00 (м, 23H).

Пример 33. N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпиперидин-1-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-4-(трифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 42) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин, и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₉F₆N₅O₃S - 581,6; полученное m/z - 582,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,32-8,19 (м, 1H), 7,65-7,55 (м, 1H), 6,80-6,69 (м, 1H), 5,18-4,79 (м, 2,6H), 4,45 (д, J=12,6 Гц, 0,4H), 4,00 (д, J=18,6 Гц, 0,4H), 3,55-3,40 (м, 2,6H), 3,03-2,95 (м, 0,5H), 2,81 (т, J=13,8 Гц, 0,5H), 2,12-1,92 (м, 1H), 1,74-1,01 (м, 18H).

Пример 34. (S)-5-(6-(Циклогексиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



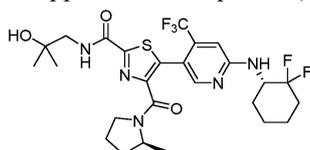
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-циклогексил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 15) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-метил 2,2-диметил-3-(4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамидо)пропаноат (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{37}F_2N_5O_3S$ - 549,7; полученное m/z - 550,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,25-10,00 (уш. с, 1H), 7,73 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,05-6,75 (м, 2H), 4,81 (с, 0,6H), 4,38 (д, $J=13,5$ Гц, 0,7H), 4,14 (с, 0,8H), 3,63 (д, $J=13,6$ Гц, 0,7H), 3,56-3,38 (м, 3H), 3,19 (т, $J=13,0$ Гц, 0,6H), 2,85 (т, $J=12,7$ Гц, 0,5H), 2,03 (д, $J=11,7$ Гц, 2H), 1,93-1,80 (м, 2H), 1,79-1,14 (м, 21H).

Пример 35. 5-(6-(((R*)-2,2-Дифторциклогексил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



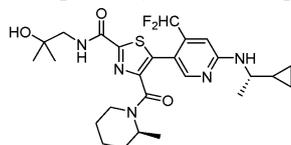
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-(2,2-дифторциклогексил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 47) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. Первый диастереомер выделяли при помощи хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IA, 5 мкм, 250×21 мм, подвижная фаза: 10% EtOH + 0,2% TEA, 90% CO_2 , пик, элюируемый первым), отслеживание элюирования на 254 нм. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 589,6; полученное m/z - 590,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1H), 7,65-7,48 (м, 1H), 6,73 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,14 (дд, $J=8,5, 5,1$ Гц, 1H), 4,47-4,25 (м, 1H), 4,23-4,15 (м, 1H), 3,71-3,30 (м, 4,5H), 3,07 (с, 1,5H), 2,31-0,78 (м, 20H).

Пример 36. 5-(6-(((S*)-2,2-Дифторциклогексил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-(2,2-дифторциклогексил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 47) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. Первый диастереомер выделяли при помощи хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IA, 5 мкм, 250×21 мм, подвижная фаза: 10% EtOH + 0,2% TEA, 90% CO_2 , пик, элюируемый вторым), отслеживание элюирования на 254 нм. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 589,6; полученное m/z - 590,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1H), 7,65-7,48 (м, 1H), 6,72 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,16 (дд, $J=19,2, 9,1$ Гц, 1H), 4,47-4,25 (м, 1H), 4,23-4,15 (м, 1H), 3,67-3,29 (м, 4,5H), 3,08 (с, 1,5H), 2,36-0,73 (м, 20H).

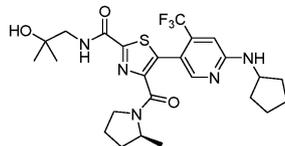
Пример 37. 5-(6-(((S)-1-Циклопропилэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (S)-5-бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 20) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо 4-(4-

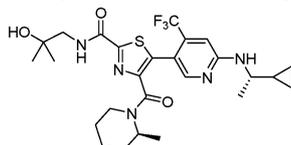
фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 535,7; полученное m/z - 536,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03 (с, 1H), 7,66-7,53 (м, 1H), 6,62 (с, 2H), 4,92 (д, $J=7,6$ Гц, 1,5H), 4,44 (д, $J=13,2$ Гц, 0,5H), 3,90 (с, 0,5H), 3,55-3,31 (м, 3,5H), 2,99 (т, $J=13,1$ Гц, 0,5H), 2,79 (т, $J=13,0$ Гц, 0,5H), 2,00 (д, $J=27,5$ Гц, 1H), 1,76-1,23 (м, 14H), 1,15 (дд, $J=22,5, 7,0$ Гц, 4H), 0,99-0,90 (м, 1H), 0,62-0,45 (м, 2H), 0,39-0,26 (м, 2H).

Пример 38. (S)-5-(6-(Циклопентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



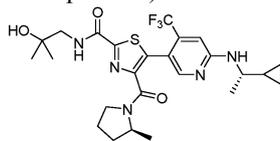
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-циклопентил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 8) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 539,6; полученное m/z - 540,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (с, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,12-5,02 (м, 1H), 4,40-3,98 (м, 2H), 3,64-3,35 (м, 4H), 2,20-1,41 (м, 12H), 1,40-1,19 (м, 9H), 1,11 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 39. 5-(6-(((S)-1-Циклопропилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(((S)-2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



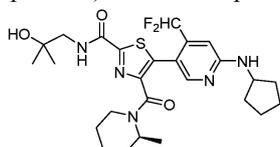
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (S)-5-бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 18) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 553,6; полученное m/z - 554,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (д, $J=15,3$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,00 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,89 (с, 0,6H), 4,47 (д, $J=13,4$ Гц, 0,4H), 3,96 (с, 0,4H), 3,57-3,32 (м, 3,6H), 2,98 (т, $J=13,3$ Гц, 0,6H), 2,79 (т, $J=13,3$ Гц, 0,4H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,79-1,05 (м, 18H), 0,99-0,90 (м, 1H), 0,64-0,43 (м, 2H), 0,43-0,22 (м, 2H).

Пример 40. 5-(6-(((S)-1-Циклопропилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (S)-5-бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 18) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 539,6; полученное m/z - 540,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,65-7,49 (м, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,02-4,98 (м, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,65-3,32 (м, 5H), 2,14-1,99 (м, 1,6H), 1,99-1,45 (м, 2,4H), 1,40-1,17 (м, 12H), 1,11 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 0,97-0,93 (м, 1H), 0,61-0,45 (м, 2H), 0,42-0,23 (м, 2H).

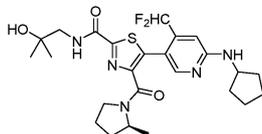
Пример 41. (S)-5-(6-(Циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 19) вместо 5-бром-N-

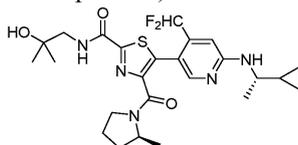
циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 535,7; полученное m/z - 536,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05 (с, 1H), 7,68-7,54 (м, 1H), 6,81-6,64 (м, 2H), 4,97 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,89 (с, 0,5H), 4,44 (д, $J=12,6$ Гц, 0,5H), 4,10-4,06 (м, 1H), 3,90 (с, 0,5H), 3,50-3,44 (м, 2H), 3,37 (д, $J=13,2$ Гц, 0,5H), 3,05-2,92 (м, 0,5H), 2,79 (т, $J=13,0$ Гц, 0,5H), 2,21-1,98 (м, 3H), 1,86-1,38 (м, 11H), 1,30 (с, 6H), 1,21-1,09 (м, 4H).

Пример 42. (S)-5-(6-(Циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



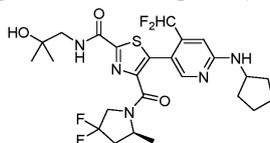
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 19) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 521,6; полученное m/z - 522,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (д, $J=19,2$ Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,02-6,37 (м, 2H), 4,94 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,34-4,16 (м, 1H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,65-3,32 (м, 4H), 2,15-1,41 (м, 13H), 1,32 (д, $J=1,6$ Гц, 6H), 1,23 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,02 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 43. 5-(6-(((S)-1-циклопропилэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



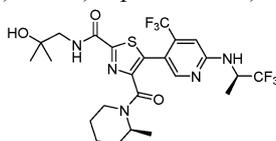
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (S)-5-бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 20) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 521,6; полученное m/z - 522,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (д, $J=19,4$ Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,00-6,57 (м, 2H), 4,93 (дд, $J=7,4, 2,2$ Гц, 1H), 4,34-4,15 (м, 1H), 3,65-3,33 (м, 5H), 2,13-1,50 (м, 5H), 1,38-1,20 (м, 11H), 1,06-0,88 (м, 2H), 0,60-0,45 (м, 2H), 0,40-0,23 (м, 2H).

Пример 44. (S)-5-(6-(Циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 19) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{31}F_4N_5O_3S$ - 557,6; полученное m/z - 558,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 6,91-6,56 (м, 2H), 4,97 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,70-4,66 (м, 0,3H), 4,58-4,44 (м, 0,7H), 4,16-3,98 (м, 2H), 3,95-3,85 (м, 1H), 3,60-3,39 (м, 2H), 2,71-2,44 (м, 1H), 2,23-1,59 (м, 8H), 1,59-1,43 (м, 2H), 1,42-1,15 (м, 9H).

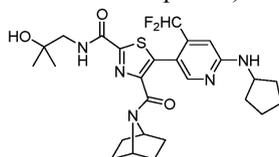
Пример 45. N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпиперидин-1-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (R)-5-бром-4-(трифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 43) вместо 5-

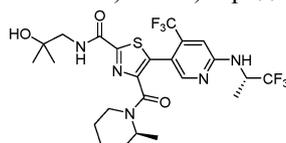
бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}F_6N_5O_3S$ - 581,6; полученное m/z - 582,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,65-7,55 (м, 1H), 6,72 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 5,20-4,79 (м, 2,6H), 4,46 (д, $J=13,3$ Гц, 0,4H), 4,03 (с, 0,4H), 3,51-3,47 (м, 2,6H), 3,01 (т, $J=13,3$ Гц, 0,6H), 2,81 (т, $J=13,2$ Гц, 0,4H), 2,04-1,93 (м, 1H), 1,77-1,03 (м, 18H).

Пример 46. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



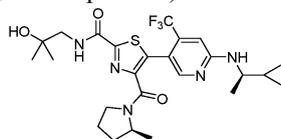
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 19) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия В) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 533,6; полученное m/z - 534,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03 (с, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 6,91-6,64 (м, 2H), 4,97 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,68 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,07 (г, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,48 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,17-2,00 (м, 3H), 1,86-1,38 (м, 14H), 1,32 (с, 6H).

Пример 47. N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпиперидин-1-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



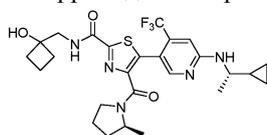
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (S)-5-бром-4-(трифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 44) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}F_6N_5O_3S$ - 581,6; полученное m/z - 582,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27 (д, $J=16,3$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,08-4,82 (м, 2,6H), 4,45 (д, $J=13,6$ Гц, 0,4H), 3,98 (с, 0,4H), 3,57-3,39 (м, 2,6H), 2,98 (т, $J=13,2$ Гц, 0,6H), 2,80 (т, $J=13,2$ Гц, 0,4H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,75-1,03 (м, 18H).

Пример 48. 5-(6-(((R)-1-Циклопропилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (R)-5-бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 17) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 539,6; полученное m/z - 540,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17-8,14 (м, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,97 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,37-4,16 (м, 1H), 3,67-3,31 (м, 5H), 2,13-1,47 (м, 4H), 1,38-1,20 (м, 12H), 1,11 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 0,98-0,90 (м, 1H), 0,62-0,44 (м, 2H), 0,36-0,27 (м, 2H).

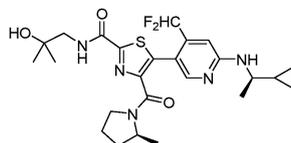
Пример 49. 5-(6-(((S)-1-Циклопропилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (S)-5-бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 18) вместо 5-бром-

N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 73: стадия С) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 551,6; полученное m/z - 552,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (с, 1H), 7,64-7,48 (м, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,02-4,96 (м, 1H), 4,35-4,15 (м, 1H), 3,75-3,32 (м, 5H), 2,73-2,62 (м, 1H), 2,25-1,45 (м, 9H), 1,35-1,16 (м, 6,2H), 1,09 (д, $J=6,5$ Гц, 0,8H), 1,02-0,85 (м, 1H), 0,63-0,44 (м, 2H), 0,42-0,22 (м, 2H).

Пример 50. 5-(6-(((R)-1-Циклопропилэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



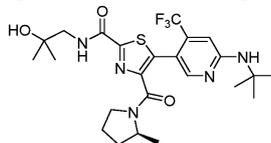
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (R)-5-бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 21) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 521,6; полученное m/z - 522,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02-7,97 (м, 1H), 7,62-7,49 (м, 1H), 7,04-6,52 (м, 2H), 4,95-4,89 (м, 1H), 4,36-4,15 (м, 1H), 3,66-3,32 (м, 5H), 2,14-1,45 (м, 5H), 1,37-1,19 (м, 11H), 1,02 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 1,03-0,91 (м, 1H), 0,62-0,43 (м, 2H), 0,41-0,22 (м, 2H).

Пример 51. 4-(((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



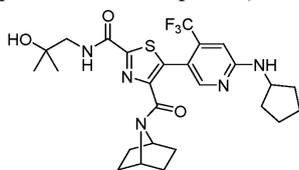
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (S)-5-бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 18) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и 4-(((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия В) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 551,6; полученное m/z - 552,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (с, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,98 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,48 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,40 (п, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,01 (с, 1H), 1,85-1,59 (с, 4H), 1,50-1,40 (м, 4H), 1,38-1,22 (м, 9H), 0,97-0,90 (м, 1H), 0,61-0,45 (м, 2H), 0,41-0,21 (м, 2H).

Пример 52. (S)-5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



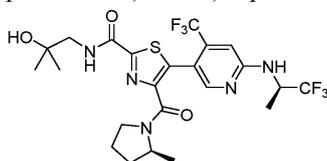
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-(трет-бутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 41: стадия В) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 527,6; полученное m/z - 528,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18 (с, 1H), 7,65-7,49 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,33-4,18 (м, 1H), 3,65-3,34 (м, 4H), 2,12-1,99 (м, 1,5H), 1,98-1,81 (м, 1,5H), 1,78-1,70 (м, 1H), 1,65-1,46 (с, 10H), 1,36-1,19 (м, 8H), 1,11 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 53 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(циклопентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



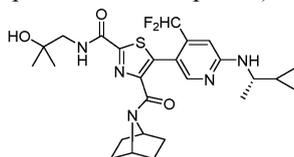
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-циклопентил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 8) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия В) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 551,6; полученное m/z - 552,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (с, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,03 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,33 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,10-4,03 (м, 1H), 3,48 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,15-1,98 (м, 3H), 1,83-1,57 (м, 7H), 1,56-1,39 (м, 6H), 1,32 (с, 7H).

Пример 54. N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



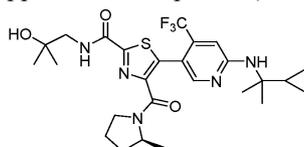
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (R)-5-бром-4-(трифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 43) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{27}F_6N_5O_3S$ - 567,6; полученное m/z - 568,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22-8,20 (м, 1H), 7,59-7,50 (м, 1H), 6,74-6,72 (м, 1H), 5,15-4,85 (м, 2H), 4,42-4,35 (м, 0,3H), 4,20-4,15 (м, 0,7H), 3,68-3,40 (м, 4H), 2,13-1,72 (м, 4H), 1,71-1,50 (м, 1H), 1,43-1,39 (м, 3H), 1,32 (с, 6H), 1,25-1,17 (м, 3H).

Пример 55. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропилэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (S)-5-бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 20) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия В) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 533,6; полученное m/z - 534,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (с, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 6,91-6,62 (м, 2H), 4,92 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,68 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J=4,6$ Гц, 1H), 3,48 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,45-3,35 (м, 1H), 2,02 (с, 1H), 1,83-1,72 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 2H), 1,49-1,40 (м, 4H), 1,36-1,22 (м, 9H), 0,97-0,91 (м, 1H), 0,62-0,43 (м, 2H), 0,40-0,21 (м, 2H).

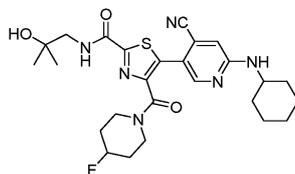
Пример 56. (S)-5-(6-((2-Циклопропилпропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя 5-бром-N-(2-циклопропилпропан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 45) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 553,6; полученное m/z - 554,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17

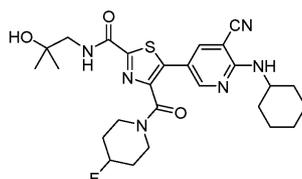
(с, 1H), 7,61-7,52 (м, 1H), 6,81-6,79 (м, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,35-4,14 (м, 1H), 3,55-3,45 (м, 4H), 2,13-1,44 (м, 5H), 1,40-1,19 (м, 15,2H), 1,11 (д, J=6,6 Гц, 0,8H), 0,58-0,37 (м, 4H).

Пример 57. 5-(4-Циано-6-(циклогексиламино)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



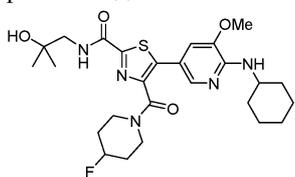
В круглодонную колбу на 50 мл в атмосфере N₂ добавляли 5-бром-2-(циклогексиламино)изоникотинонитрил (100 мг, 0,36 ммоль, промежуточное соединение 14), 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (130 мг, 0,40 ммоль, промежуточное соединение 65: стадия С), гексакис(ацетато)трипалладий (17 мг, 0,075 ммоль), н-бутилди-1-адамантилфосфин (26 мг, 0,075 ммоль), пивалевую кислоту (15 мг, 0,15 ммоль), K₂CO₃ (2 00 мг, 1,45 ммоль) и DMA (5 мл), затем смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₆H₃₃FN₆O₃S - 528,6; полученное m/z - 529,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,40-8,33 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,50 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,97-4,85 (м, 1H), 4,71 (с, 1H), 3,82-3,62 (м, 2H), 3,63-3,50 (м, 2H), 3,47-3,38 (м, 1H), 3,29 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,91-1,83 (м, 4H), 1,77-1,57 (м, 5H), 1,38-1,18 (м, 5H), 1,13 (с, 6H).

Пример 58. 5-(5-Циано-6-(циклогексиламино)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



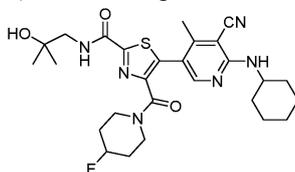
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 57, применяя 5-бром-2-(циклогексиламино)никотинонитрил (промежуточное соединение 9) вместо 5-бром-2-(циклогексиламино)изоникотинонитрила. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₆H₃₃FN₆O₃S - 528,6; полученное m/z - 529,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,42 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,40-8,33 (м, 1H), 8,05 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,94-4,82 (м, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,07-3,93 (м, 1H), 3,79-3,69 (м, 1H), 3,66-3,57 (м, 1H), 3,31 (с, 1H), 3,28-3,27 (м, 2H), 3,24-3,14 (м, 1H), 1,99-1,79 (м, 3H), 1,79-1,59 (м, 5H), 1,51-1,23 (м, 5H), 1,18-1,08 (м, 7H).

Пример 59. 5-(6-(Циклогексиламино)-5-метоксипиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 57, применяя 5-бром-N-циклогексил-3-метоксипиридин-2-амин (промежуточное соединение 10) вместо 5-бром-2-(циклогексиламино)изоникотинонитрила. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₆H₃₆FN₅O₄S - 533,7; полученное m/z - 534,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,38-8,32 (м, 1H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 4,91-4,79 (м, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,81-3,71 (м, 1H), 3,70-3,59 (м, 1H), 3,40-3,27 (м, 4H), 3,20-3,09 (м, 1H), 1,86 (уш. с, 3H), 1,78-1,55 (м, 5H), 1,51-1,23 (м, 5H), 1,21-1,02 (м, 7H).

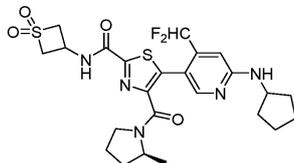
Пример 60. 5-(5-Циано-6-(циклогексиламино)-4-метилпиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 57, применяя 5-бром-2-

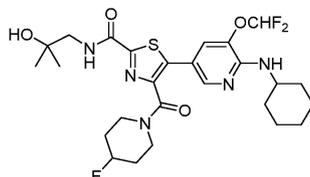
хлор-4-метилникотинонитрил (промежуточное соединение 12) вместо 5-бром-2-(циклогексил-амино)изоникотинонитрила. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{35}FN_6O_3S$ - 542,7; полученное m/z - 543,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,44-8,38 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,99 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,97-4,77 (м, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,07-3,91 (м, 1H), 3,65 (с, 1H), 3,53-3,43 (м, 2H), 3,29-3,28 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,84-1,71 (м, 6H), 1,66-1,36 (м, 5H), 1,34-1,24 (м, 2H), 1,20-1,06 (м, 7H).

Пример 61. (S)-5-(6-(Циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(1,1-диоксидтиетан-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



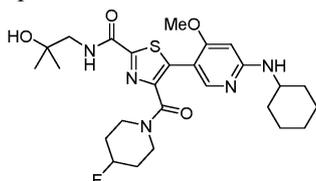
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 2, применяя 3-аминотиетан 1,1-диоксид гидрохлорид вместо 1-(аминометил)циклопропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}F_2N_5O_4S_2$ - 553,6; полученное m/z - 554,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06-7,97 (м, 1H), 7,85-7,74 (м, 1H), 7,02-6,73 (м, 1H), 6,66-6,62 (м, 1H), 5,05-4,97 (м, 1H), 4,95-4,81 (м, 1H), 4,70-4,55 (м, 2H), 4,28-4,02 (м, 4H), 3,64-3,29 (м, 2H), 2,12-1,89 (м, 4H), 1,84-1,65 (м, 5H), 1,58-1,44 (м, 3H), 1,25-1,18 (м, 2H), 1,00 (д, $J=6,5$ Гц, 1H).

Пример 62. 5-(6-(Циклогексиламино)-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



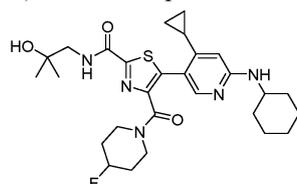
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 57, применяя 5-бром-N-циклогексил-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 16) вместо 5-бром-2-(циклогексиламино)изоникотинонитрила. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}F_3N_5O_4S$ - 569,6; полученное m/z - 570,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,41-8,33 (м, 1H), 8,10 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,34-6,98 (м, 1H), 6,63 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,91-4,80 (м, 1H), 4,69 (с, 1H), 3,94 (уш. с, 1H), 3,74 (уш. с, 1H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,28-3,27 (м, 3H), 3,19-3,11 (м, 1H), 1,95-1,80 (м, 3H), 1,78-1,56 (м, 6H), 1,47-1,23 (м, 5H), 1,11 (с, 6H).

Пример 63. 5-(6-(Циклогексиламино)-4-метоксипиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 57, применяя 5-бром-N-циклогексил-4-метоксипиридин-2-амин (промежуточное соединение 26) вместо 5-бром-2-(циклогексиламино)изоникотинонитрила. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{36}FN_5O_4S$ - 533,3; полученное m/z - 534,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,38-8,31 (м, 1H), 7,79 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 4,91-4,79 (м, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,81-3,71 (м, 1H), 3,70-3,59 (м, 1H), 3,28-3,27 (м, 3H), 3,20-3,09 (м, 1H), 1,86 (уш. с, 3H), 1,78-1,55 (м, 5H), 1,51-1,23 (м, 5H), 1,21-1,02 (м, 7H).

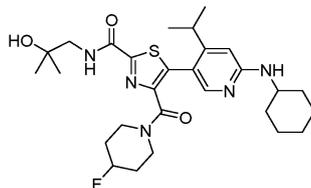
Пример 64. 5-(6-(Циклогексиламино)-4-циклопропилпиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 57, применяя 5-бром-N-циклогексил-4-циклопропилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 36) вместо 5-бром-2-(циклогексиламино)изоникотинонитрила. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{38}FN_5O_3S$ - 543,2; полученное m/z - 543,8 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,38-8,31 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 6,65 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,92-4,63 (м, 2H), 3,78-3,63 (м, 2H), 3,56-3,44 (м, 1H), 3,28 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,22-3,12

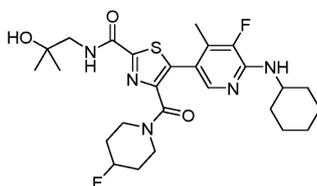
(м, 1H), 1,88-1,85 (м, 2H), 1,80-1,65 (м, 4H), 1,58-1,50 (м, 3H), 1,38-1,24 (м, 3H), 1,23-1,13 (м, 3H), 1,13-1,11 (м, 7H), 0,96-0,88 (м, 2H), 0,72-0,64 (м, 2H).

Пример 65. 5-(6-(Циклогексиламино)-4-изопропилпиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



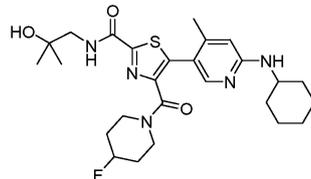
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 57, применяя 5-бром-N-циклогексил-4-изопропилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 37) вместо 5-бром-2-(циклогексиламино)изоникотинитрила. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{40}FN_5O_3S$ - 545,3; полученное m/z - 545,8 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,38-8,32 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 6,72 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 4,89-4,77 (м, 1H), 4,75-4,65 (м, 1H), 3,72-3,65 (м, 2H), 3,51-3,17 (м, 5H), 2,89-2,82 (м, 1H), 1,90-1,87 (м, 2H), 1,73-1,69 (м, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,48-1,26 (м, 3H), 1,25-1,15 (м, 3H), 1,14-1,11 (м, 6H), 1,10-1,07 (м, 6H).

Пример 66. 5-(6-(Циклогексиламино)-5-фтор-4-метилпиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



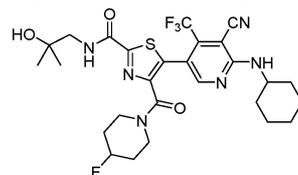
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 57, применяя 5-бром-N-циклогексил-3-фтор-4-метилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 38) вместо 5-бром-2-(циклогексиламино)изоникотинитрила. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 535,2; полученное m/z - 535,8 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,40-8,34 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,71 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,94-4,74 (м, 1H), 4,70 (с, 1H), 3,88 (с, 1H), 3,67 (с, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,40-3,37 (м, 1H), 3,28 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,26-3,17 (м, 1H), 2,10 (д, $J=2,2$ Гц, 3H), 1,86 (с, 3H), 1,73 (с, 3H), 1,63-1,60 (м, 3H), 1,42 (с, 1H), 1,38-1,22 (м, 4H), 1,12 (с, 6H).

Пример 67. 5-(6-(Циклогексиламино)-4-метилпиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



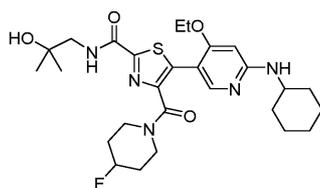
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 57, применяя 5-бром-N-циклогексил-4-метилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 35: стадия В) вместо 5-бром-2-(циклогексиламино)изоникотинитрила. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{37}FN_4O_3S$ - 516,7; полученное m/z - 517,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,41-8,34 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,74 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 4,90-4,72 (м, 1H), 3,75-3,13 (м, 9H), 2,13 (с, 3H), 1,90-1,87 (м, 2H), 1,82-1,66 (м, 3H), 1,66-1,50 (м, 3H), 1,36-1,27 (м, 3H), 1,25-1,14 (м, 3H), 1,12 (с, 6H).

Пример 68. 5-(5-Циано-6-(циклогексиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



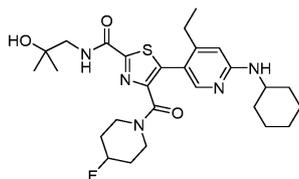
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 57, применяя 5-бром-2-(циклогексиламино)-4-(трифторметил)никотинитрил (промежуточное соединение 61: стадия В) вместо 5-бром-2-(циклогексиламино)изоникотинитрила. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{32}F_4N_6O_3S$ - 596,6; полученное m/z - 597,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,44 (с, 1H), 8,45-8,38 (м, 1H), 7,53 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,97-4,86 (м, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,10-3,96 (м, 1H), 3,62-3,41 (м, 4H), 3,28 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,96-1,58 (м, 10H), 1,53-1,45 (м, 2H), 1,35-1,26 (м, 2H), 1,12 (с, 6H).

Пример 69. 5-(6-(Циклогексиламино)-4-этоксипиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



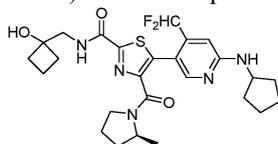
В круглодонную колбу на 50 мл в атмосфере N_2 добавляли 5-бром-N-циклогексил-4-этоксипиридин-2-амин (200 мг, 0,68 ммоль, промежуточное соединение 39: стадия В), 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (250 мг, 0,75 ммоль, промежуточное соединение 65: стадия С), гексакис(ацетато)трипалладий (31 мг, 0,14 ммоль), н-бутилди-1-адамантилфосфин (49 мг, 0,14 ммоль), пивалевую кислоту (28 мг, 0,27 ммоль), K_2CO_3 (376 мг, 2,72 ммоль) и DMA (5 мл). Затем смесь перемешивали при $110^\circ C$ в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{38}FN_5O_4S$ - 547,3; полученное m/z - 547,8 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,27-8,20 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,83 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,89-4,77 (м, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,08 (к, $J=6, 9$ Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,27-3,26 (м, 3H), 3,14-3,10 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 3H), 1,76-1,51 (м, 5H), 1,48-1,25 (м, 6H), 1,23-1,14 (м, 3H), 1,12 (с, 6H).

Пример 70. 5-(6-(Циклогексиламино)-4-этилпиридин-3-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



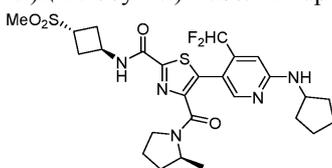
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 69, применяя 5-N-циклогексил-4-этилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 40) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-этоксипиридин-2-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{38}FN_5O_3S$ - 531,3 полученное m/z - 531,8 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,88-4,76 (м, 1H), 4,70 (с, 1H), 3,81-3,60 (м, 2H), 3,54-3,44 (м, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,28 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,50-2,43 (м, 2H), 1,90-1,88 (м, 2H), 1,79-1,69 (м, 3H), 1,60-1,57 (м, 3H), 1,36-1,27 (м, 3H), 1,23-1,15 (м, 3H), 1,12 (с, 6H), 1,06 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 71. (S)-5-(6-(Циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



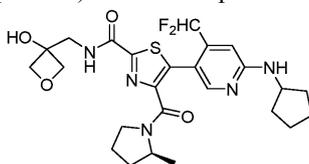
5-Бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (150 мг, 0,50 ммоль, промежуточное соединение 19), (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (210 мг, 0,65 ммоль, промежуточное соединение 73, стадия С), $Pd(OAc)_2$ (11 мг, 0,049 ммоль), $PCu_3 \cdot NBF_4$ (37 мг, 0,10 ммоль), пивалевую кислоту (20 мг, 0,20 ммоль), K_2CO_3 (277 мг, 2,10 ммоль) и DMAc (3 мл) добавляли в пробирку для микроволновой обработки на 5 мл. Полученную смесь барботировали Ag в течение 5 мин и затем перемешивали при $120^\circ C$ в микроволновой печи в течение 1 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры и выливали в этилацетат (20 мл). Полученную смесь отмывали H_2O (10 мл $\times 2$), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ. Очищенный продукт растворяли в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/ацетона и затем лиофилизировали до сухого остатка с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 533,2; полученное m/z - 534,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3-d$) δ 8,06-7,95 (м, 1H), 7,65-7,49 (м, 1H), 7,04-6,72 (м, 1H), 6,69-6,61 (м, 1H), 5,06 (уш. с, 1H), 4,33-4,16 (м, 1H), 4,12-4,01 (м, 1H), 3,76-3,53 (м, 3H), 3,49-3,35 (м, 1H), 2,77 (уш. с, 1H), 2,23-2,01 (м, 7H), 1,99-1,85 (м, 2H), 1,80-1,69 (м, 6H), 1,58-1,44 (м, 3H), 1,27-1,18 (м, 2H), 1,04-0,96 (м, 1H).

Пример 72. 5-(6-(Циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((1г,3г)-3-(метилсульфонил)циклобутил)тиазол-2-карбоксамид



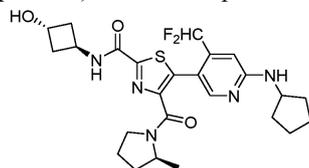
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 71, применяя 4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((1г,3г)-3-(метилсульфонил)циклобутил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 74) вместо (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_2N_5O_4S_2$ - 581,7; полученное m/z - 582,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,41-9,27 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,39-7,29 (м, 1H), 7,16-6,78 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,68-4,56 (м, 1H), 4,25-4,12 (м, 1H), 4,08-3,97 (м, 1H), 3,88-3,77 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,47-3,35 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,76-2,62 (м, 4H), 2,01-1,78 (м, 4H), 1,75-1,38 (м, 8H), 1,10 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 0,87 (д, $J=6,5$ Гц, 1H).

Пример 73. (S)-5-(6-(Циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



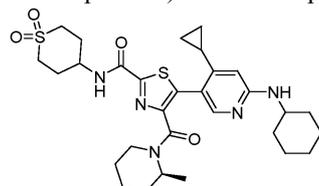
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 71, применяя (S)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 75) вместо (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{31}F_2N_5O_4S$ - 535,6; полученное m/z - 536,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,94-8,81 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,34 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,16-6,78 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,98-5,88 (м, 1H), 4,55-4,36 (м, 4H), 4,26-3,97 (м, 2H), 3,70-3,42 (м, 4H), 2,01-1,40 (м, 12H), 1,10 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 0,90 (д, $J=6,2$ Гц, 1H).

Пример 74. 5-(6-(Циклопентиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-((1г,3s)-3-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 71, применяя N-((1г,3г)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 2: стадия В) вместо (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{31}F_2N_5O_3S$ - 519,6; полученное m/z - 520,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,16-9,10 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,36-7,29 (м, 1H), 7,15-7,01 (м, 1H), 6,93-6,79 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,04-5,00 (м, 1H), 4,52-4,44 (м, 1H), 4,35-4,27 (м, 1H), 4,21-3,98 (м, 3H), 2,42-2,38 (м, 2H), 2,23-2,08 (м, 2H), 2,02-1,73 (м, 5H), 1,72-1,36 (м, 7H), 1,09 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 0,87 (д, $J=6,0$ Гц, 1H).

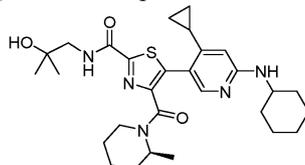
Пример 75. (S)-5-(6-(Циклогексиламино)-4-циклопропилпиридин-3-ил)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 71, применяя (S)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 72: стадия D) вместо (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-N-циклогексил-4-циклопропилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 36) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{41}N_5O_4S_2$ - 599,3; полученное m/z - 600,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,86-8,64 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 6,30 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 4,93-4,44 (м, 1H),

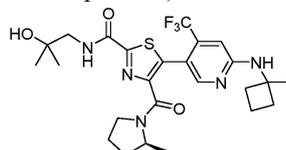
4,30-4,10 (м, 1H), 3,81-3,67 (м, 1H), 3,37-3,21 (м, 2H), 3,17-3,10 (м, 2H), 2,95-2,74 (м, 1H), 2,36-2,08 (м, 4H), 1,95-1,12 (м, 17H), 1,05 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,00-0,80 (м, 3H), 0,76-0,59 (м, 2H).

Пример 76. (S)-5-(6-(Циклогексиламино)-4-циклопропилпиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



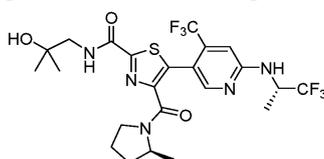
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 71, применяя (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и 5-бром-N-циклогексил-4-циклопропилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 36) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{41}N_5O_3S$ - 539,3, полученное m/z - 540,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,13-8,01 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 6,34-6,26 (м, 1H), 6,10 (с, 1H), 4,48 (с, 1H), 3,79-3,68 (м, 1H), 3,31 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,90-2,81 (м, 1H), 2,06-1,53 (м, 9H), 1,48-1,19 (м, 10H), 1,16 (с, 6H), 1,07 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,95-0,86 (м, 2H), 0,74-0,63 (м, 2H).

Пример 77. (S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



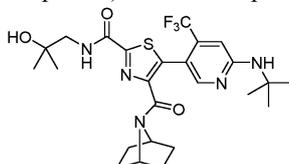
В высушенный в печи флакон в атмосфере N_2 добавляли 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (90 мг, 0,29 ммоль, промежуточное соединение 46), (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (91 мг, 0,29 ммоль, промежуточное соединение 69), бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (30 мг, 0,06 ммоль), карбонат калия (80 мг, 0,58 ммоль) и DMF (2,0 мл, барботированный N_2 в течение 2 ч). Флакон запечатывали и нагревали при 130°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Неочищенный остаток растворяли в 1:1 ДМСО:MeOH и очищали при помощи обращенно-фазной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 539,6; полученное m/z - 540,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (с, 1H), 7,60-7,50 (м, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,35-4,27 (м, 0,3H), 4,25-4,16 (м, 0,7H), 3,65-3,37 (м, 4H), 2,30-2,25 (м, 2H), 2,19-1,83 (м, 8H), 1,77-1,73 (м, 1H), 1,65-1,51 (м, 2H), 1,36-1,18 (м, 9H), 1,11 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 78. N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-4-(трифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 44) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{27}F_6N_5O_3S$ - 567,6; полученное m/z - 568,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20 (с, 1H), 7,62-7,50 (м, 1H), 6,68-6,64 (м, 1H), 5,55 (д, J=9,2 Гц, 0,7H), 5,32-5,30 (м, 0,3H), 5,07-4,88 (м, 1H), 4,59-4,50 (м, 0,2H), 4,19-4,14 (м, 0,8H), 3,74-3,36 (м, 4H), 2,17-1,47 (м, 4H), 1,45-1,21 (м, 12H), 1,09 (д, J=6,4 Гц, 1H).

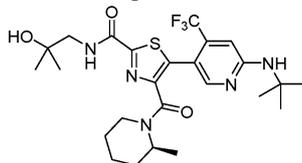
Пример 79. 4-(((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-

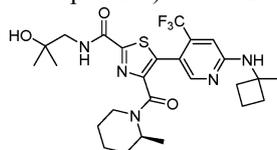
(трет-бутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 41: стадия В) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия В) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 539,2; полученное m/z - 539,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19-8,13 (с, 1H), 7,64-7,55 (м, 1H), 6,67-6,60 (с, 1H), 5,00-4,77 (м, 1H), 4,74-4,63 (м, 1H), 4,34-4,21 (м, 1H), 3,52-3,43 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,02-1,96 (с, 1H), 1,84-1,67 (м, 2H), 1,49-1,40 (м, 13H), 1,35-1,23 (м, 8H).

Пример 80. (S)-5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



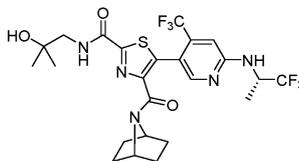
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(трет-бутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 41: стадия В) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 541,2; полученное m/z - 541,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28-8,12 (м, 1H), 7,67-7,54 (м, 1H), 6,69-6,59 (с, 1H), 4,99-4,81 (м, 1,5H), 4,55-4,41 (м, 0,5H), 4,01-3,87 (м, 0,5H), 3,51-3,45 (дд, $J=6,2, 1,3$ Гц, 2H), 3,44-3,35 (м, 0,5H), 3,02-2,70 (м, 1H), 2,08-1,91 (м, 1H), 1,72-1,57 (м, 2H), 1,50-1,42 (с, 10H), 1,36-1,28 (м, 8H), 1,23-1,04 (м, 4H).

Пример 81. (S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



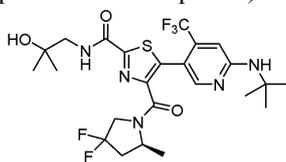
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 553,6; полученное m/z - 554,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,27 (уш. с, 1H), 4,89 (уш. с, 0,6H), 4,47 (д, $J=13,3$ Гц, 0,4H), 3,94 (уш. с, 0,4H), 3,55-3,36 (м, 2,6H), 3,00-2,75 (м, 1H), 2,35-2,06 (м, 5H), 2,02-1,87 (м, 2H), 1,74-1,04 (м, 18H).

Пример 82. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



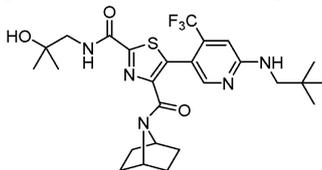
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-4-(трифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 44) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия В) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{27}F_6N_5O_3S$ - 579,6; полученное m/z - 580,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18 (с, 1H), 7,62-7,55 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,37 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,03-4,88 (м, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,49 (с, 1H), 3,55-3,45 (м, 2H), 2,03 (с, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,56-1,23 (м, 14H).

Пример 83. (S)-5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(трет-бутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 41: стадия В) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 563,2; полученное m/z - 563,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20-8,10 (с, 1H), 7,57-7,42 (м, 1H), 6,68-6,60 (с, 1H), 5,01-4,39 (м, 2H), 4,20-3,71 (м, 2H), 3,60-3,37 (м, 2H), 2,68-2,42 (м, 1H), 2,22-1,97 (м, 1H), 1,92-1,73 (м, 1H), 1,49-1,44 (с, 9H), 1,39-1,27 (м, 9H).

Пример 84. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(6-(неопентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



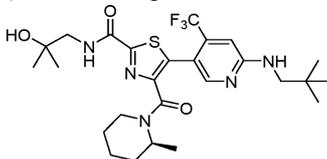
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для примера 77, применяя 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия В) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и 5-бром-N-неопентил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 22) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 553,6; полученное m/z - 554,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (с, 1H), 7,62-7,56 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,06-4,99 (м, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,33 (с, 1H), 3,48 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,17 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,01 (с, 1H), 1,82-1,71 (м, 2H), 1,67-1,61 (м, 2H), 1,47-1,41 (м, 4H), 1,32 (с, 6H), 1,00 (с, 9H).

Пример 85. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(6-(неопентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



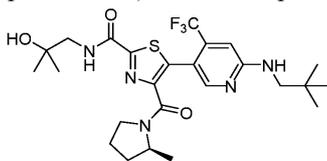
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для примера 77, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и 5-бром-N-неопентил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 22) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 577,6; полученное m/z - 578,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (с, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,08-5,00 (м, 1H), 4,73-4,45 (м, 1H), 4,14-3,81 (м, 2H), 3,56-3,42 (м, 2H), 3,20-3,11 (м, 2H), 2,62-2,50 (м, 1H), 2,17-2,00 (м, 1H), 1,93-1,80 (м, 1H), 1,37-1,28 (м, 9H), 1,01 (с, 9H).

Пример 86. (S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)-5-(6-(неопентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



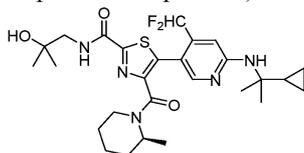
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для примера 77, применяя (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и 5-бром-N-неопентил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 22) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{36}F_3N_5O_3S$ - 555,7; полученное m/z - 556,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,25-8,15 (м, 1H), 7,63-7,55 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,08-5,01 (м, 1H), 4,93-3,41 (м, 4H), 3,22-3,13 (м, 2H), 3,02-2,74 (м, 1H), 2,08-1,96 (м, 1H), 1,69-1,62 (м, 1H), 1,57-1,50 (м, 2H), 1,44-1,35 (м, 1H), 1,31 (с, 6H), 1,20 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 1,12 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,00 (с, 9H), 1,59-1,58 (м, 2H).

Пример 87. (S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-(неопентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



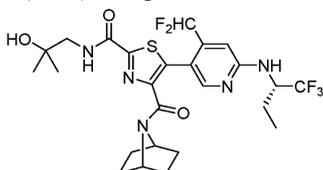
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для примера 77, применяя 5-бром-N-неопентил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 22) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 541,6; полученное m/z - 542,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (с, 1H), 7,64-7,54 (м, 1H), 6,67-6,62 (м, 1H), 5,25-5,11 (м, 1H), 4,36-4,16 (м, 1H), 3,58-3,39 (м, 4H), 3,23-3,09 (м, 2H), 2,27-2,15 (м, 1H), 2,09-2,05 (м, 1H), 1,95-1,88 (м, 1H), 1,78-1,75 (м, 1H), 1,58-1,48 (м, 1H), 1,32-1,29 (м, 6H), 1,25-1,23 (м, 2H), 1,10 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 1,01-0,98 (м, 9H).

Пример 88. (S)-5-(6-((2-Циклопропилпропан-2-ил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



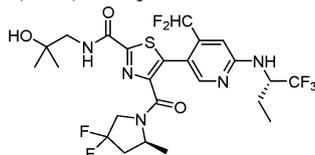
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для примера 77, применяя (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и 5-бром-N-(2-циклопропилпропан-2-ил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 48) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{37}F_2N_5O_3S$ - 549,7; полученное m/z - 550,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05 (с, 1H), 7,73-7,60 (м, 1H), 6,91-6,60 (м, 2H), 5,08 (с, 1H), 4,93-4,38 (м, 1H), 3,91-3,31 (м, 3H), 2,96 (с, 2H), 2,89-2,86 (м, 2H), 2,48-2,38 (м, 1H), 1,70-1,59 (м, 1H), 1,57-1,40 (м, 3H), 1,31 (д, $J=6,4$ Гц, 12H), 1,17-1,09 (м, 3H), 0,53-0,46 (м, 2H), 0,44-0,39 (м, 2H).

Пример 89. 4-(((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для примера 77, применяя 4-(((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия B) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 49) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 575,6; полученное m/z - 576,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07-8,01 (м, 1H), 7,66-7,59 (м, 1H), 6,90-6,66 (м, 2H), 5,03 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,83-4,73 (м, 1H), 4,70-4,64 (м, 1H), 4,33-4,27 (м, 1H), 3,48 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,96-2,88 (м, 1H), 2,28 (с, 1H), 2,00-1,91 (м, 1H), 1,83-1,77 (м, 1H), 1,65-1,54 (м, 3H), 1,48-1,41 (м, 4H), 1,31 (с, 6H), 1,06-1,01 (м, 3H).

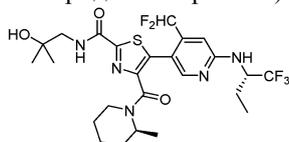
Пример 90. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для примера 77, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 49) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_7N_5O_3S$ - 599,6; полученное m/z - 600,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07-8,01 (м, 1H), 7,53-7,46 (м, 1H), 6,84-6,60 (м, 2H), 4,82-4,48 (м, 3H), 4,13-3,81

(м, 2H), 3,57-3,44 (м, 2H), 2,65-2,51 (м, 1H), 2,16-1,94 (м, 2H), 1,90-1,78 (м, 1H), 1,66-1,60 (м, 1H), 1,36 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,34-1,32 (м, 6H), 1,24 (д, J=6,5 Гц, 1H), 1,08-1,03 (м, 3H).

Пример 91. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



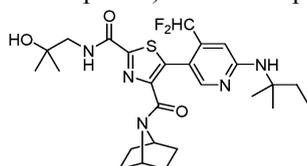
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для примера 77, применяя (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 49) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 577,6; полученное m/z - 578,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09 (с, 1H), 7,67-7,59 (м, 1H), 6,95-6,63 (м, 2H), 4,96 (д, J=9,8 Гц, 1H), 4,90-4,38 (м, 2H), 3,94-3,31 (м, 3H), 2,99-2,75 (м, 1H), 2,28-2,18 (м, 1H), 2,01-1,94 (м, 1H), 1,68-1,50 (м, 5H), 1,46-1,32 (м, 1H), 1,31 (с, 6H), 1,17 (д, J=6,9 Гц, 1H), 1,09 (д, J=7,1 Гц, 2H), 1,06-1,02 (м, 3H).

Пример 92. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



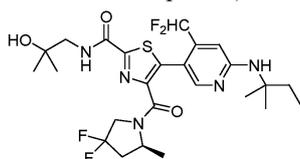
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для примера 77, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 49) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 563,6; полученное m/z - 564,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,01 (м, 1H), 7,62-7,52 (м, 1H), 7,01-6,67 (м, 2H), 4,92-4,87 (м, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,39-4,18 (м, 1H), 3,59-3,36 (м, 4H), 2,09-1,85 (м, 4H), 1,82-1,72 (м, 1H), 1,68-1,51 (м, 2H), 1,31 (с, 6H), 1,22 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,07-1,02 (м, 4H).

Пример 93. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(трет-пентил-амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для примера 77, применяя 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия В) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-4-(дифторметил)-N-(трет-пентил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 50) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 535,7; полученное m/z - 536,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04-8,01 (м, 1H), 7,67-7,59 (м, 1H), 6,90-6,60 (м, 2H), 4,80-4,66 (м, 2H), 4,20-4,15 (м, 1H), 3,48 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,96 (с, 1H), 2,88 (с, 1H), 2,19 (с, 1H), 1,87-1,80 (м, 2H), 1,78-1,68 (м, 3H), 1,45-1,41 (м, 3H), 1,39 (с, 6H), 1,31 (с, 6H), 0,90-0,84 (м, 3H).

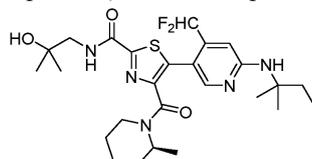
Пример 94. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(трет-пентиламино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для примера 77, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-4-(дифторметил)-N-(трет-пентил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 50) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}F_4N_5O_3S$ - 559,6; полученное m/z - 560,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04-7,96 (м, 2H), 7,60-7,49 (м, 1H), 6,81-6,56 (м, 2H), 4,80 (с, 1H), 4,68-4,50 (м, 1H), 4,11-3,82 (м,

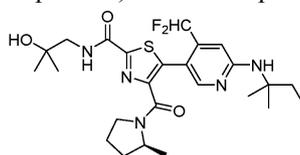
2H), 3,56-3,42 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,90-2,86 (м, 3H), 2,60-2,50 (м, 1H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,86-1,81 (м, 2H), 1,40 (с, 6H), 1,36 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,21 (д, J=6,6 Гц, 1H), 0,92-0,86 (м, 3H).

Пример 95. (S)-5-(4-(Дифторметил)-6-(трет-пентиламино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



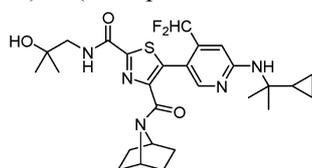
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для примера 77, применяя (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и 5-бром-4-(дифторметил)-N-(трет-пентил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 50) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{37}F_2N_5O_3S$ - 537,7; полученное m/z - 538,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07-8,01 (м, 1H), 7,65-7,54 (м, 1H), 6,90-6,61 (м, 2H), 4,94-4,42 (м, 2H), 3,90-3,29 (м, 3H), 3,00-2,71 (м, 2H), 2,04-1,92 (м, 1H), 1,88-1,81 (м, 2H), 1,70-1,59 (м, 1H), 1,55-1,46 (м, 2H), 1,40 (с, 6H), 1,31 (с, 6H), 1,17-1,09 (м, 3H), 0,90-0,84 (м, 3H).

Пример 96. (S)-5-(4-(Дифторметил)-6-(трет-пентиламино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



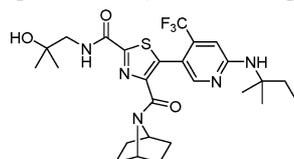
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для примера 77, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-(трет-пентил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 50) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 523,6; полученное m/z - 524,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04-8,00 (м, 1H), 7,64-7,55 (м, 1H), 7,00-6,62 (м, 2H), 4,77 (с, 1H), 4,27-4,19 (м, 1H), 3,60-3,32 (м, 4H), 2,96 (с, 1H), 2,90-2,87 (м, 1H), 2,25-2,14 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 3H), 1,65-1,50 (м, 1H), 1,39 (с, 6H), 1,31 (с, 6H), 1,22 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,02 (д, J=6,4 Гц, 1H), 0,91-0,86 (м, 3H).

Пример 97. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-((2-циклопропилпропан-2-ил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для примера 77, применяя 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия B) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и 5-бром-N-(2-циклопропилпропан-2-ил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 48) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 547,7; полученное m/z - 548,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03 (с, 1H), 7,64-7,57 (м, 1H), 6,91-6,61 (м, 2H), 5,02 (с, 1H), 4,73-4,65 (м, 1H), 4,25-4,18 (м, 1H), 3,48 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,09 (с, 1H), 1,81-1,72 (м, 2H), 1,60-1,51 (м, 2H), 1,48-1,39 (м, 4H), 1,33-1,30 (м, 12H), 1,29-1,24 (м, 1H), 0,53-0,45 (м, 2H), 0,45-0,39 (м, 2H).

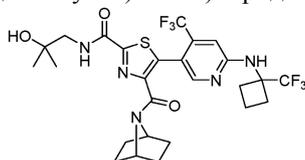
Пример 98. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(6-(трет-пентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для примера 77, применяя 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия B) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и 5-бром-N-(трет-пентил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежу-

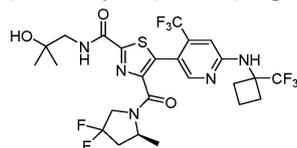
точное соединение 51) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 553,6; полученное m/z - 554,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (с, 1H), 7,67-7,59 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,48 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,97-2,87 (м, 1H), 2,22 (с, 1H), 1,87-1,81 (м, 2H), 1,79-1,72 (м, 2H), 1,57-1,48 (м, 2H), 1,44-1,41 (м, 3H), 1,39 (с, 6H), 1,31 (с, 6H), 0,89-0,85 (м, 3H).

Пример 99. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-(трифторметил)-6-((1-(трифторметил)циклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



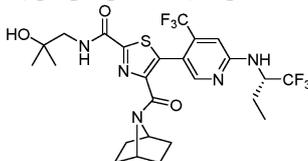
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано для примера 77, применяя 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия В) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-4-(трифторметил)-N-(1-(трифторметил)циклобутил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 52) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{29}F_6N_5O_3S$ - 605,6; полученное m/z - 606,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22 (с, 1H), 7,63-7,55 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,72-4,32 (м, 2H), 3,49 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,70-2,40 (м, 4H), 2,14-2,01 (м, 3H), 1,82-1,64 (м, 4H), 1,49-1,42 (м, 4H), 1,32 (с, 6H).

Пример 100. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-(трифторметил)-6-((1-(трифторметил)циклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



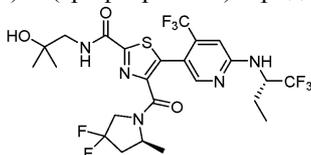
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-4-(трифторметил)-N-(1-(трифторметил)циклобутил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 52) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{27}F_8N_5O_3S$ - 629,6; полученное m/z - 630,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (с, 1H), 7,55-7,45 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,33-5,25 (м, 1H), 4,79-4,43 (м, 1H), 4,17-3,77 (м, 2H), 3,57-3,43 (м, 2H), 2,71-2,40 (м, 5H), 2,17-2,04 (м, 3H), 1,96-1,80 (м, 1H), 1,37 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,34-1,32 (м, 6H), 1,31-1,25 (м, 1H).

Пример 101. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия В) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и (S)-5-бром-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 53) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{29}F_6N_5O_3S$ - 593,6; полученное m/z - 594,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20 (с, 1H), 7,62-7,54 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,93-4,36 (м, 4H), 3,49 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,02-1,92 (м, 2H), 1,75 (уш. с, 2H), 1,67-1,59 (м, 3H), 1,49-1,41 (м, 4H), 1,32 (с, 6H), 1,07-1,01 (м, 3H).

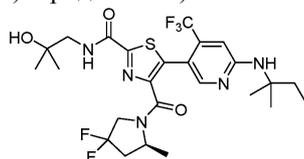
Пример 102. 4-(((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-4-(4,4-

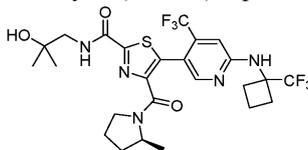
дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и (S)-5-бром-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 53) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{27}F_8N_5O_3S$ - 617,6; полученное m/z - 618,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20 (с, 1H), 7,54-7,45 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,92-4,43 (м, 3H), 4,14-3,81 (м, 2H), 3,57-3,42 (м, 2H), 2,62-2,47 (м, 1H), 2,14-1,92 (м, 2H), 1,90-1,77 (м, 1H), 1,68-1,58 (м, 1H), 1,36 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,33 (д, $J=3,5$ Гц, 6H), 1,29 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,08-1,02 (м, 3H).

Пример 103. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(6-(трет-пентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-N-(трет-пентил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 51) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 577,6; полученное m/z - 578,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (с, 1H), 7,55-7,46 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,68-4,46 (м, 1H), 4,15-3,78 (м, 2H), 3,56-3,43 (м, 2H), 2,62-2,46 (м, 1H), 2,15-1,99 (м, 1H), 1,96-1,78 (м, 3H), 1,40 (д, $J=2,3$ Гц, 6H), 1,36 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,33 (д, $J=2,5$ Гц, 6H), 1,29 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 0,92-0,86 (м, 3H).

Пример 104. (S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-((1-(трифторметил)циклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



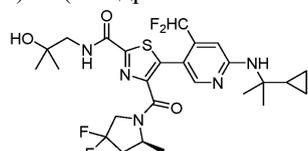
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-4-(трифторметил)-N-(1-(трифторметил)циклобутил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 52) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{29}F_6N_5O_3S$ - 593,6; полученное m/z - 594,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24 (с, 1H), 7,61-7,52 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,40-4,11 (м, 1H), 3,59-3,43 (м, 4H), 2,70-2,61 (м, 2H), 2,50-2,40 (м, 2H), 2,11-2,04 (м, 3H), 2,01-1,92 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 1H), 1,59-1,51 (м, 1H), 1,33-1,30 (м, 6H), 1,24 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,12 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 105. (S)-5-(6-((2-Циклопропилпропан-2-ил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(2-циклопропилпропан-2-ил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 48) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 535,7; полученное m/z - 536,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04-7,97 (м, 1H), 7,62-7,53 (м, 1H), 6,88-6,64 (м, 2H), 5,04 (с, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,60-3,33 (м, 4H), 2,03-1,99 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 2H), 1,95-1,72 (м, 2H), 1,57-1,50 (м, 1H), 1,33-1,30 (м, 12H), 1,23 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,02 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 0,53-0,48 (м, 2H), 0,44-0,40 (м, 2H).

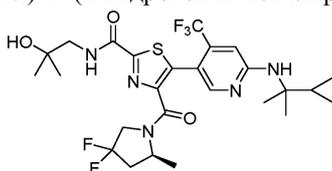
Пример 106. (S)-5-(6-((2-Циклопропилпропан-2-ил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-4-(4,4-

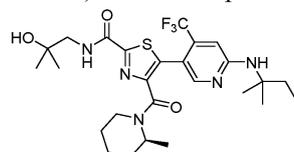
дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и 5-бром-N-(2-циклопропилпропан-2-ил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 48) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_4N_5O_3S$ - 571,6; полученное m/z - 572,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01-7,96 (м, 1H), 7,57-7,49 (м, 1H), 6,81-6,56 (м, 2H), 5,06 (с, 1H), 4,69-4,48 (м, 1H), 4,09-3,80 (м, 2H), 3,55-3,50 (м, 1H), 3,48 (с, 4H), 3,47-3,41 (м, 1H), 2,61-2,49 (м, 1H), 2,06-1,99 (м, 1H), 1,36 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,32 (с, 9H), 1,22 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,17-1,13 (м, 1H), 0,53-0,48 (м, 2H), 0,44-0,40 (м, 2H).

Пример 107. (S)-5-(6-((2-Циклопропилпропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



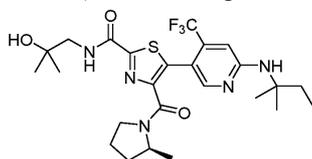
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и 5-бром-N-(2-циклопропилпропан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 45) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 589,6; полученное m/z - 590,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (с, 1H), 7,55-7,47 (м, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,70-4,45 (м, 1H), 4,14-3,78 (м, 2H), 3,56-3,43 (м, 2H), 2,60-2,47 (м, 1H), 2,18-2,00 (м, 1H), 1,94-1,79 (м, 1H), 1,36 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,34-1,31 (м, 12H), 1,30-1,25 (м, 2H), 0,54-0,47 (м, 2H), 0,44-0,38 (м, 2H).

Пример 108. (S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)-5-(6-(трет-пентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



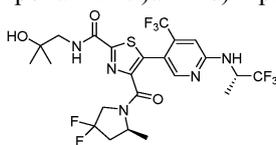
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и 5-бром-N-(трет-пентил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 51) вместо 5-бром-IV-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{36}F_3N_5O_3S$ - 555,7; полученное m/z - 556,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23-8,14 (м, 1H), 7,68-7,59 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,95-4,44 (м, 2H), 3,95-3,34 (м, 3H), 2,96-2,77 (м, 1H), 2,27-2,16 (м, 1H), 1,88-1,81 (м, 2H), 1,66-1,47 (м, 4H), 1,39 (с, 6H), 1,31 (с, 6H), 1,18-1,09 (м, 3H), 0,89-0,84 (м, 3H).

Пример 109. (S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-(трет-пентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(трет-пентил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 51) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 541,6; полученное m/z - 542,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17-8,14 (м, 1H), 7,65-7,52 (м, 1H), 6,64-6,61 (м, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,27-4,17 (м, 1H), 3,60-3,36 (м, 4H), 2,13 (с, 1H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,91-1,72 (м, 4H), 1,56-1,48 (м, 1H), 1,41-1,38 (м, 6H), 1,31 (с, 6H), 1,23 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,10 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 0,90-0,86 (м, 3H).

Пример 110. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



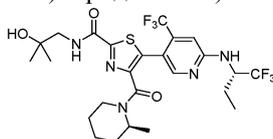
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и (S)-5-бром-4-(трифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 44) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{25}F_8N_5O_3S$ - 603,5; полученное m/z - 604,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (с, 1H), 7,57-7,48 (м, 1H), 6,73-6,65 (м, 1H), 5,58-5,32 (м, 1H), 5,02-4,91 (м, 1H), 4,49-3,80 (м, 3H), 3,58-3,43 (м, 2H), 2,66-2,49 (м, 1H), 2,21-2,04 (м, 2H), 1,40-1,36 (м, 5H), 1,33 (д, $J=6,1$ Гц, 6H), 1,29-1,26 (м, 1H).

Пример 111. N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



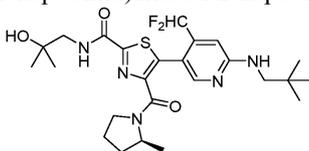
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 53) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}F_6N_5O_3S$ - 581,6; полученное m/z - 582,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23-8,20 (м, 1H), 7,61-7,52 (м, 1H), 6,76-6,73 (м, 1H), 5,11-4,96 (м, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,44-4,14 (м, 1H), 3,59-3,38 (м, 4H), 2,10-1,88 (м, 4H), 1,80-1,61 (м, 2H), 1,58-1,50 (м, 1H), 1,34-1,30 (м, 6H), 1,24 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,10 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 1,07-1,02 (м, 3H).

Пример 112. N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпиперидин-1-карбонил)-5-(6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



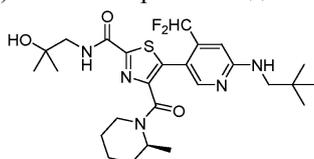
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и (S)-5-бром-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 53) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{31}F_6N_5O_3S$ - 595,6; полученное m/z - 596,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29-8,22 (м, 1H), 7,65-7,58 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,98-4,92 (м, 1H), 4,91-4,42 (м, 2H), 3,98-3,39 (м, 3H), 2,02-1,93 (м, 1H), 2,97-2,76 (м, 1H), 2,14-2,05 (м, 1H), 1,68-1,50 (м, 6H), 1,31 (с, 6H), 1,21-1,18 (м, 1H), 1,12-1,01 (м, 5H).

Пример 113. (S)-5-(4-(Дифторметил)-6-(неопентиламино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



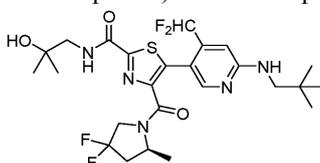
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-неопентилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 23) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 523,2; полученное m/z - 524,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03-7,97 (м, 1H), 7,64-7,53 (м, 1H), 6,99-6,65 (м, 2H), 5,05-4,95 (м, 1H), 4,32-4,17 (м, 1H), 3,60-3,35 (м, 4H), 3,19-3,12 (м, 2H), 2,31-2,17 (м, 1H), 2,06-1,88 (м, 2H), 1,78-1,72 (м, 1H), 1,65-1,50 (м, 1H), 1,31 (с, 6H), 1,22 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,02 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 1,01-0,98 (м, 9H).

Пример 114. (S)-5-(4-(Дифторметил)-6-(неопентиламино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



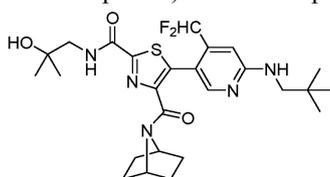
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 66: стадия D) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-4-(дифторметил)-N-неопентилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 23) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{37}F_2N_5O_3S$ - 537,3; полученное m/z - 538,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (с, 1H), 7,70-7,59 (м, 1H), 6,92-6,62 (м, 2H), 5,10-5,02 (м, 1H), 4,91-4,39 (м, 1H), 3,92-3,33 (м, 3H), 1,86 (с, 1H), 1,69-1,49 (м, 4H), 3,00-2,74 (м, 1H), 3,20-3,15 (м, 2H), 2,43-2,31 (м, 1H), 1,44-1,34 (м, 1H), 1,30 (с, 6H), 1,16 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,11 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 0,99 (с, 9H).

Пример 115. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(неопентиламино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-4-(дифторметил)-N-неопентилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 23) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}F_4N_5O_3S$ - 559,2; полученное m/z - 560,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03-7,96 (м, 1H), 7,57-7,47 (м, 1H), 6,89-6,57 (м, 2H), 5,03-4,95 (м, 1H), 4,69-4,46 (м, 1H), 4,11-3,81 (м, 2H), 3,56-3,42 (м, 2H), 3,16 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,61-2,49 (м, 1H), 2,18-1,96 (м, 2H), 1,36 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,34-1,31 (м, 6H), 1,22 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,00 (с, 9H).

Пример 116. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(неопентиламино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия B) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-4-(дифторметил)-N-неопентилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 23) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 535,2; полученное m/z - 536,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02 (с, 1H), 7,78-7,63 (м, 1H), 6,87-6,63 (м, 2H), 5,21-5,04 (м, 1H), 4,70-4,63 (м, 1H), 4,25-4,17 (м, 1H), 3,49-3,46 (м, 2H), 3,19-3,14 (м, 2H), 2,06 (д, $J=14,3$ Гц, 1H), 1,80-1,71 (м, 2H), 1,59-1,51 (м, 2H), 1,47-1,39 (м, 4H), 1,30 (с, 6H), 0,99 (с, 9H).

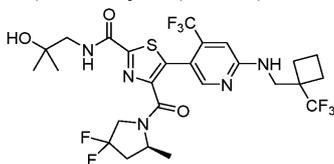
Пример 117. (S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((1-трифторметил)циклобутил)метил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-4-(трифторметил)-N-(((1-трифторметил)циклобутил)метил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 54) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{31}F_6N_5O_3S$ - 607,2; полученное m/z - 608,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24-8,19

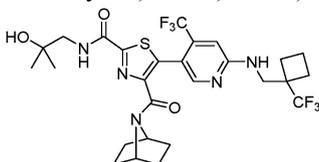
(м, 1H), 7,60-7,50 (м, 1H), 6,70-6,66 (м, 1H), 5,10-4,97 (м, 1H), 4,38-4,16 (м, 1H), 3,92-3,77 (м, 2H), 3,58-3,40 (м, 4H), 2,37-2,29 (м, 2H), 2,09-1,99 (м, 4H), 1,98-1,96 (м, 1H), 1,94-1,73 (м, 2H), 1,56-1,51 (м, 1H), 1,33-1,30 (м, 6H), 1,24 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,12 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 118. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((1-(трифторметил)циклобутил)метил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



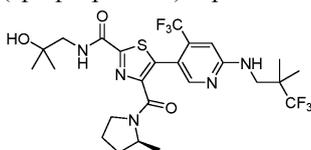
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-4-(трифторметил)-N-((1-(трифторметил)циклобутил)метил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 54) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{29}F_8N_5O_3S$ - 643,2; полученное m/z - 644,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,06-4,99 (м, 1H), 4,78-4,44 (м, 1H), 4,15-3,78 (м, 4H), 3,56-3,44 (м, 2H), 2,61-2,49 (м, 1H), 2,38-2,30 (м, 2H), 2,12-1,96 (м, 5H), 1,90-1,76 (м, 1H), 1,37-1,29 (м, 9H).

Пример 119. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((1-(трифторметил)циклобутил)метил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



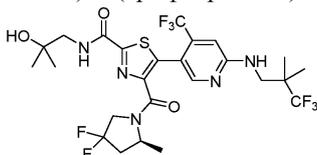
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия В) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-4-(трифторметил)-N-((1-(трифторметил)циклобутил)метил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 54) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{31}F_6N_5O_3S$ - 619,2; полученное m/z - 620,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,21-5,13 (м, 1H), 4,71-4,64 (м, 1H), 4,43-4,35 (м, 1H), 3,84 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,48 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,36-2,27 (м, 2H), 2,10 (с, 1H), 2,08-1,95 (м, 4H), 1,76 (уш. с, 2H), 1,70-1,65 (м, 2H), 1,48-1,41 (м, 4H), 1,32 (с, 6H).

Пример 120. (S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-((3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 55) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{31}F_6N_5O_3S$ - 595,2; полученное m/z - 596,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (с, 1H), 7,61-7,51 (м, 1H), 6,68-6,63 (м, 1H), 5,29-5,11 (м, 1H), 4,42-4,14 (м, 1H), 3,71-3,41 (м, 6H), 2,08-1,73 (м, 4H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,33-1,30 (м, 6H), 1,25 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,20-1,17 (м, 6H), 1,12 (д, J=6,4 Гц, 1H).

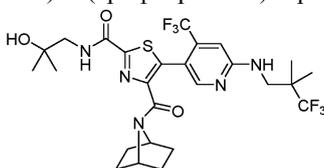
Пример 121. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(6-((3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-N-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 55) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-

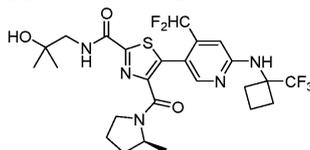
(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{29}F_8N_5O_3S$ - 631,2; полученное m/z - 632,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (с, 1H), 7,56-7,47 (м, 1H), 6,71-6,65 (м, 1H), 5,16-5,06 (м, 1H), 4,77-4,43 (м, 1H), 4,13-4,03 (м, 1H), 3,96-3,77 (м, 1H), 3,71-3,43 (м, 4H), 2,63-2,47 (м, 1H), 2,20-2,00 (м, 1H), 1,97-1,81 (м, 1H), 1,36 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,34-1,32 (м, 6H), 1,31-1,25 (м, 1H), 1,20 (с, 6H).

Пример 122. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(6-((3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



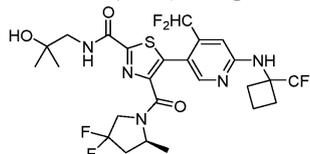
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия В) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-N-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 55) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{31}F_6N_5O_3S$ - 607,2; полученное m/z - 608,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (с, 1H), 7,62-7,55 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,07 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,38 (с, 1H), 3,63 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,48 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,00 (с, 1H), 1,81-1,62 (м, 4H), 1,49-1,41 (м, 4H), 1,32 (с, 6H), 1,19 (с, 6H).

Пример 123. (S)-5-(4-(Дифторметил)-6-((1-(трифторметил)циклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



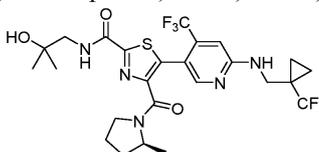
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-(1-(трифторметил)циклобутил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 56) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 575,2; полученное m/z - 576,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,02 (м, 1H), 7,60-7,49 (м, 1H), 6,99-6,62 (м, 2H), 5,22 (с, 1H), 4,36-4,17 (м, 1H), 3,59-3,36 (м, 4H), 2,71-2,63 (м, 2H), 2,50-2,40 (м, 2H), 2,13-2,06 (м, 2H), 2,04-1,99 (м, 1H), 1,94-1,75 (м, 2H), 1,59-1,51 (м, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,23 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,04 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 124. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-(трифторметил)циклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-4-(дифторметил)-N-(1-(трифторметил)циклобутил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 56) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_7N_5O_3S$ - 611,2; полученное m/z - 612,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08-8,03 (м, 1H), 7,55-7,44 (м, 1H), 6,84-6,53 (м, 2H), 5,20 (с, 1H), 4,77-4,46 (м, 1H), 4,15-3,78 (м, 2H), 3,56-3,44 (м, 2H), 2,71-2,40 (м, 5H), 2,18-2,01 (м, 3H), 1,93-1,78 (м, 1H), 1,37 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,34-1,30 (м, 6H), 1,26-1,22 (м, 1H).

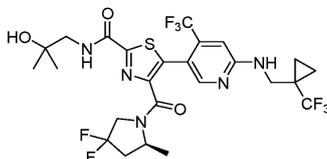
Пример 125. (S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((1-(трифторметил)циклопропил)метил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-4-(трифторметил)-N-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 57) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчи-

танная для $C_{25}H_{29}F_6N_5O_3S$ - 593,2; полученное m/z - 594,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (с, 1H), 7,62-7,51 (м, 1H), 6,67-6,63 (м, 1H), 5,31-5,17 (м, 1H), 4,40-4,14 (м, 1H), 3,75-3,41 (м, 6H), 2,08-1,73 (м, 4H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,24 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,12 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 1,07-1,01 (м, 2H), 0,90-0,84 (м, 2H).

Пример 126. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((1-(трифторметил)циклопропил)метил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



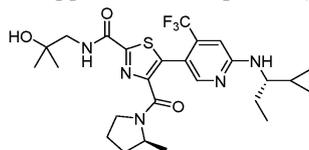
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-4-(трифторметил)-N-(((1-(трифторметил)циклопропил)метил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 57) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{27}F_8N_5O_3S$ - 629,2; полученное m/z - 630,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (с, 1H), 7,54-7,45 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,23-5,12 (м, 1H), 4,78-4,42 (м, 1H), 4,14-3,79 (м, 2H), 3,75-3,62 (м, 2H), 3,57-3,43 (м, 2H), 2,62-2,47 (м, 1H), 2,21-2,01 (м, 1H), 1,95-1,79 (м, 1H), 1,36 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,34-1,31 (м, 6H), 1,30 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 1,08-1,04 (м, 2H), 0,91-0,85 (м, 2H).

Пример 127. 5-(6-((2,2-Дифторциклопентил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



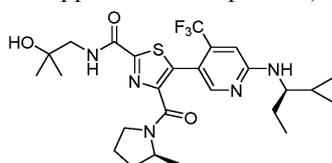
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(2,2-дифторциклопентил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 64: стадия В) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 575,2; полученное m/z - 576,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (с, 1H), 7,61-7,50 (м, 1H), 6,76-6,71 (м, 1H), 5,21-5,10 (м, 1H), 4,67-4,44 (м, 1H), 4,39-4,15 (м, 1H), 3,57-3,39 (м, 4H), 2,39-2,29 (м, 1H), 2,27-2,13 (м, 2H), 2,12-1,96 (м, 2H), 1,94-1,75 (м, 4H), 1,66-1,60 (м, 1H), 1,57-1,49 (м, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,26-1,23 (м, 2H), 1,15-1,09 (м, 1H).

Пример 128. 5-(6-(((S*)-1-Циклопропилпропил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(1-циклопропилпропил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 24) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. Очистку проводили посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 90% CO_2 , 10% MeOH (0,3% $iPrNH_2$), пик, элюируемый вторым) для разделения диастереомеров. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 553,2; полученное m/z - 554,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (с, 1H), 7,65-7,51 (м, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,96 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,33-4,15 (м, 1H), 3,67-3,33 (м, 5H), 3,32-3,18 (м, 1H), 2,14-1,48 (м, 5H), 1,38-1,21 (м, 9H), 1,12-1,07 (м, 1H), 1,06-0,81 (м, 4H), 0,64-0,52 (м, 1H), 0,50-0,42 (м, 1H), 0,37-0,25 (м, 2H).

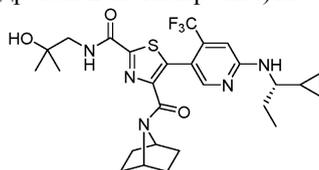
Пример 129. 5-(6-(((R*)-1-Циклопропилпропил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(1-циклопропилпропил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 24) вместо 5-бром-

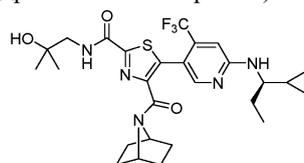
N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. Очистку проводили посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 90% CO₂, 10% MeOH (0,3% iPrNH₂), пик, элюируемый первым) для разделения диастереомеров. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₆H₃₄F₃N₅O₃S - 553,2; полученное m/z - 554,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (с, 1H), 7,63-7,52 (м, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,90 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,34-4,14 (м, 1H), 3,67-3,18 (м, 5H), 3,32-3,18 (м, 1H), 2,13-1,48 (м, 5H), 1,37-1,17 (м, 9H), 1,13-0,79 (м, 5H), 0,62-0,41 (м, 2H), 0,38-0,24 (м, 2H).

Пример 130. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S*)-1-циклопропил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



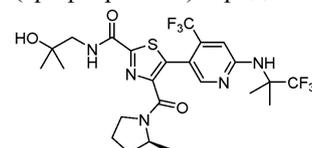
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(1-циклопропилпропил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 24) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 31АС: стадия В) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. Очистку проводили посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 0,5% изопропиламин, 75% CO₂, 25% MeOH, пик, элюируемый вторым) для разделения энантиомеров. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₇H₃₄F₃N₅O₃S - 565,2; полученное m/z - 566,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (с, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,48 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,29-3,22 (м, 1H), 1,95-1,52 (м, 5H), 1,46-1,38 (м, 4H), 1,32-1,18 (м, 7H), 1,11-0,84 (м, 5H), 0,62-0,51 (м, 1H), 0,51-0,42 (м, 1H), 0,37-0,23 (м, 2H).

Пример 131. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((R*)-1-циклопропил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



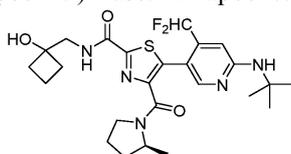
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(1-циклопропилпропил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 24) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия В) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. Очистку проводили посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 0,5% изопропиламин, 75% CO₂, 25% MeOH, пик, элюируемый первым) для разделения энантиомеров. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₇H₃₄F₃N₅O₃S - 565,2; полученное m/z - 566,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (с, 1H), 7,62-7,60 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,48 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,33-3,20 (м, 1H), 2,13-1,51 (м, 5H), 1,47-1,41 (м, 4H), 1,32-1,18 (м, 7H), 1,04-0,80 (м, 5H), 0,63-0,52 (м, 1H), 0,52-0,40 (м, 1H), 0,37-0,24 (м, 2H).

Пример 132. (S)-N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



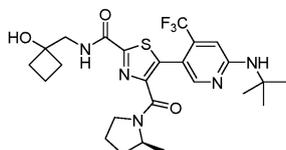
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 58) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₉F₆N₅O₃S - 581,6; полученное m/z - 582,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,23-8,21 (м, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,94-4,92 (м, 1H), 4,41-4,33 (м, 0,3H), 4,24-4,14 (м, 0,7H), 3,66-3,39 (м, 4H), 2,10-2,03 (м, 1H), 2,11-1,82 (м, 3H), 1,82-1,62 (м, 6H), 1,60-1,50 (м, 1H), 1,41-1,27 (м, 6H), 1,24 (д, J=6,3 Гц, 2,3H), 1,13 (д, J=6,4 Гц, 0,7H).

Пример 133. (S)-5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимид



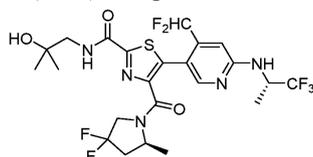
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(трет-бутил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 59) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимид (промежуточное соединение 73: стадия C) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 521,6; полученное m/z - 522,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04-7,99 (м, 1H), 7,61-7,52 (м, 1H), 7,03-6,60 (м, 2H), 4,84 (с, 1H), 4,31-4,09 (м, 1,3H), 3,76-3,52 (м, 2,7H), 3,50-3,30 (м, 1H), 2,77-2,63 (м, 1H), 2,23-1,49 (м, 9H), 1,46 (с, 9H), 1,32-1,18 (м, 3H), 1,01 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 134. (S)-5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимид



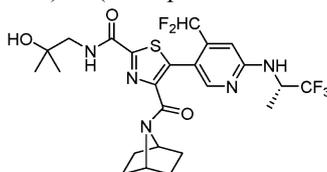
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(трет-бутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 41: стадия B) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимид (промежуточное соединение 73: стадия C) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}F_3N_5O_3S$ - 539,6; полученное m/z - 540,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (с, 1H), 7,63-7,54 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,30-4,15 (м, 1H), 3,74-3,50 (м, 2,5H), 3,49-3,34 (м, 1,5H), 2,90-2,75 (м, 1H), 2,21-1,48 (м, 10H), 1,45 (с, 9H), 1,23 (д, $J=6,3$ Гц, 2,3H), 1,09 (д, $J=6,4$ Гц, 0,7H).

Пример 135. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксаимид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 60) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксаимид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}F_7N_5O_3S$ - 585,5; полученное m/z - 586,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06 (д, $J=13,1$ Гц, 1H), 7,55-7,47 (м, 1H), 6,90-6,52 (м, 2H), 5,04-4,71 (м, 2,3H), 4,55-4,46 (м, 0,7H), 4,20-3,77 (м, 2H), 3,60-3,40 (м, 2H), 2,71-2,47 (м, 1H), 2,26-2,00 (м, 1H), 1,85 (д, $J=35,4$ Гц, 1H), 1,46-1,21 (м, 12H).

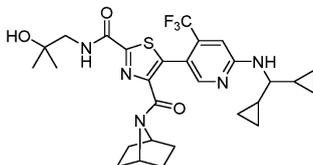
Пример 136. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксаимид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 60) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксаимид (промежуточное соединение 70: стадия B) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимида.

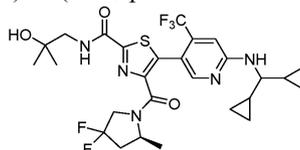
МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_3N_5O_3S$ - 561,6; полученное m/z - 562,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (с, 1H), 7,62-7,56 (м, 1H), 6,76 (д, $J=12,2$ Гц, 2H), 5,02-4,86 (м, 2H), 4,68 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,37 (т, $J=4,6$ Гц, 1H), 3,49 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,02 (с, 1H), 1,83-1,60 (м, 4H), 1,53-1,38 (м, 7H), 1,32 (с, 6H).

Пример 137. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-((дициклопропилметил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



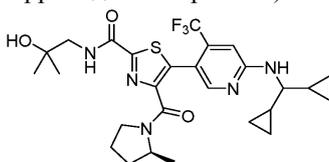
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(дициклопропилметил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 25) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70: стадия В) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 577,7; полученное m/z - 578,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (с, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,95 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,50-3,47 (м, 2H), 3,24 (к, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 4H), 1,32 (с, 6H), 1,05-0,95 (м, 2H), 0,61-0,28 (м, 8H).

Пример 138. (S)-5-(6-((Дициклопропилметил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



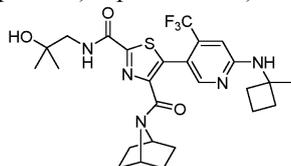
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(дициклопропилметил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 25) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 601,6; полученное m/z - 602,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,96 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,72-4,64 (м, 0,3H), 4,52-4,45 (м, 0,7H), 4,20-3,79 (м, 2H), 3,56-3,44 (м, 2H), 3,23 (к, $J=7,4$ Гц, 1H), 2,65-2,45 (м, 1H), 2,23-1,98 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,43-1,21 (м, 9H), 1,05-0,95 (м, 2H), 0,61-0,28 (м, 8H).

Пример 139. (S)-5-(6-((Дициклопропилметил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(дициклопропилметил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 25) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 565,6; полученное m/z - 566,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,95 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,32-4,17 (м, 1H), 3,68-3,34 (м, 4H), 3,26-3,19 (м, 1H), 2,13-1,68 (м, 4H), 1,63-1,47 (с, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,24 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,11 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 1,06-0,93 (м, 2H), 0,64-0,27 (м, 8H).

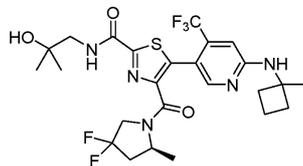
Пример 140. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточ-

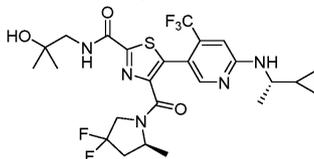
ное соединение 70: стадия В) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 551,6; полученное m/z - 552,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (с, 1H), 7,62-7,55 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,31 (с, 1H), 3,48 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,30-2,24 (м, 2H), 2,16-2,14 (м, 2H), 2,07-1,88 (м, 3H), 1,76 (с, 2H), 1,65-1,57 (м, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,49-1,41 (м, 4H), 1,32 (с, 6H).

Пример 141. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



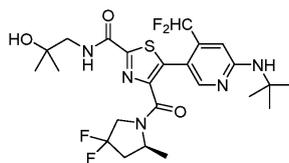
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 575,6; полученное m/z - 576,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (с, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,24 (с, 1H), 4,69-4,66 (м, 0,3H), 4,51-4,47 (м, 0,7H), 4,12-4,01 (м, 1H), 3,95-3,76 (м, 1H), 3,58-3,41 (м, 2H), 2,63-2,47 (м, 1H), 2,31-2,25 (м, 2H), 2,20-1,84 (м, 6H), 1,55 (с, 3H), 1,40-1,23 (м, 9H).

Пример 142. 5-(6-(((S)-1-Циклопропилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



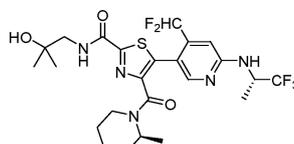
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-N-(1-циклопропилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 18) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 575,6; полученное m/z - 576,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (с, 1H), 7,53-7,49 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,03 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,75-4,65 (м, 0,2H), 4,51-4,46 (м, 0,8H), 4,16-4,00 (м, 1H), 3,93-3,80 (м, 1H), 3,57-3,33 (м, 3H), 2,65-2,46 (м, 1H), 2,23-1,81 (м, 2H), 1,37-1,28 (м, 12H), 1,00-0,92 (м, 1H), 0,62-0,44 (м, 2H), 0,41-0,24 (м, 2H).

Пример 143. (S)-5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(трет-бутил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 59) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{31}F_4N_5O_3S$ - 545,6; полученное m/z - 546,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02-7,99 (м, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 6,90-6,34 (м, 2H), 4,85 (с, 1H), 4,72-4,61 (м, 0,3H), 4,58-4,46 (м, 0,7H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,92-3,85 (м, 1H), 3,55-3,43 (м, 2H), 2,60-2,53 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,46-1,44 (м, 10,5H), 1,41-1,17 (м, 7,5H).

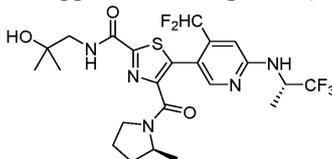
Пример 144. 5-(4-Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-4-

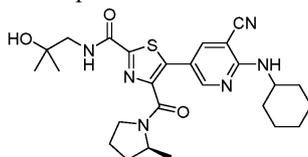
(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 60) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 1АВ, стадия D) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 563,6; полученное m/z - 564,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (с, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 6,96-6,62 (м, 2H), 5,03-4,83 (м, 2,5H), 4,43 (д, $J=12,8$ Гц, 0,5H), 3,95-3,87 (м, 0,5H), 3,50-3,46 (м, 2H), 3,38 (д, $J=13,5$ Гц, 0,5H), 3,06-2,90 (м, 0,5H), 2,82-2,77 (м, 0,5H), 2,14-1,97 (м, 1H), 1,73-1,49 (м, 3H), 1,45-1,41 (м, 4H), 1,31 (с, 7H), 1,20-1,10 (м, 4H).

Пример 145. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



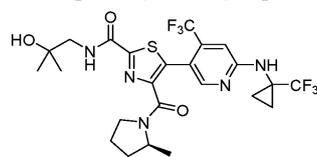
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 60) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 549,6; полученное m/z - 550,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09 (с, 0,7H), 8,04 (с, 0,3H), 7,60-7,50 (м, 1H), 7,06-6,60 (м, 2H), 5,02-4,79 (м, 2H), 4,39-4,36 (м, 0,3H), 4,26-4,15 (м, 0,7H), 3,65-3,35 (м, 4H), 2,13-1,48 (м, 5H), 1,42 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,32 (с, 6H), 1,23 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,04 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 146. (S)-5-(5-циано-6-(циклогексиламино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-2-(циклогексиламино)никотинитрил (промежуточное соединение 9) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}N_6O_3S$ - 510,2, полученное m/z - 511,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,92-7,88 (м, 1H), 7,63-7,54 (м, 1H), 5,29-5,23 (м, 1H), 4,39-3,96 (м, 2H), 3,72-3,21 (м, 4H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,12-2,06 (м, 1H), 2,03-1,98 (м, 1H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,82-1,75 (м, 3H), 1,70-1,65 (м, 1H), 1,64-1,57 (м, 1H), 1,47-1,38 (м, 2H), 1,35 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,31-1,29 (м, 6H), 1,28-1,25 (м, 2H), 0,93 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

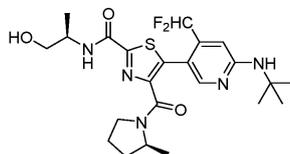
Пример 147. (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-((1-(трифторметил)циклопропил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



В высушенный в печи флакон в атмосфере N_2 помещали (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (62 мг, 0,18 ммоль, промежуточное соединение 69), 5-бром-4-(трифторметил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил)пиридин-2-амин (84 мг, 0,18 ммоль, промежуточное соединение 63: стадия В), K_2CO_3 (100 мг, 0,72 ммоль), пивалевую кислоту (7 мг, 0,07 ммоль), ди-(1-адамантил)-н-бутилфосфин (20 мг, 0,05 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (25 мг, 0,030 ммоль). Из флакона выкачивали воздух и заполнили в два приема N_2 , затем добавляли бутиронитрил (1,1 мл, барботированный N_2 в течение 1 ч до добавления), и реакционную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., фильтровали через Celite®, промывали EtOAc и концентрировали досуха. Остаток снова подвергали воздействию условий реакции, добавляя K_2CO_3 (100 мг, 0,72 ммоль), пивалевую кислоту (7,4 мг, 0,07 ммоль), ди-(1-адамантил)-н-бутилфосфин (20,4 мг, 0,05 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (25 мг, 0,03 ммоль). Из флакона выкачивали воздух и заполняли N_2 , затем добавляли бутиронитрил (1,1 мл, барботированный N_2 в течение 1 ч до добавления), и смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 18 ч. Реакционной смеси позволяли охладиться до комнатной температуры, гасили водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (20 мл), затем органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи FCC (0-10% MeOH/ДХМ), а затем основной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. МС (ИЭР): масса,

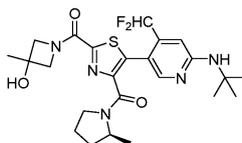
рассчитанная для $C_{24}H_{27}F_6N_5O_3S$ - 579,6; полученное m/z - 580,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26-8,23 (м, 1H), 7,60-7,50 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,42-4,15 (м, 1H), 3,59-3,45 (м, 3H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,96-1,92 (м, 1H), 1,80-1,73 (м, 1H), 1,58-1,54 (м, 1H), 1,33-1,31 (м, 6H), 1,24 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,19-1,16 (м, 2H), 1,13 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 0,86-0,82 (м, 2H).

Пример 148. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил)-N-((1R)-2-гидрокси-1-метилэтил)-4-((2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



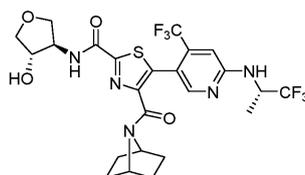
Во флакон для микроволновой обработки в атмосфере N_2 добавляли этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (131 мг, 0,28 ммоль, промежуточное соединение 106), (R)-(-)-2-амино-1-пропанол (105 мг, 1,4 ммоль) и EtOH (1,33 мл), и реакционную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл). Слои разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×15 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{31}F_2N_5O_3S$ - 495,6; полученное m/z - 496,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05-7,98 (м, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 6,99-6,61 (м, 2H), 4,92-4,84 (с, 1H), 4,29-4,17 (м, 2H), 3,82-3,29 (м, 4H), 1,47-1,43 (м, 9H), 2,72-2,59 (с, 1H), 1,96-1,71 (м, 3H), 1,64-1,49 (м, 1H), 1,34-1,31 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,24-1,20 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,03-0,99 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 149. [5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбонил)тиазол-4-ил]-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метанол



Во флакон для микроволновой обработки в атмосфере N_2 добавляли этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (131 мг, 0,28 ммоль, промежуточное соединение 106), 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl (183 мг, 1,4 ммоль), DIPEA (0,27 мл, 1,54 ммоль) и EtOH (1,33 мл), и реакционную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл). Слои разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×15 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{31}F_2N_5O_3S$ - 507,6; полученное m/z - 508,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02-7,93 (м, 1H), 6,95-6,58 (м, 2H), 4,92-4,86 (с, 1H), 4,63-4,49 (м, 2H), 4,43-4,16 (м, 1H), 4,16-4,09 (м, 3H), 3,60-3,22 (м, 3H), 2,09-2,03 (м, 2H), 1,97-1,72 (м, 3H), 1,55-1,49 (м, 1H), 1,47-1,41 (с, 9H), 1,24-1,18 (м, 2H), 1,01-0,90 (м, 1H).

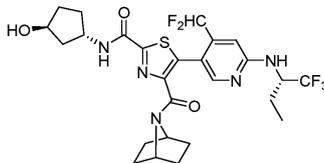
Пример 150. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)амино)-3-пиридил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (3S,4R)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 116) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{25}F_6N_5O_4S$ - 593,5; полученное m/z - 594,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21-8,16 (с, 1H), 7,35-7,28 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,74-6,67 (с, 1H), 5,39-5,32 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,02-4,92 (м, 1H), 4,72-4,63 (с, 1H), 4,49-4,27 (м, 3H), 4,25-4,14 (м, 2H), 3,87-3,74 (м, 2H), 3,31-3,26 (д, $J=3,0$ Гц,

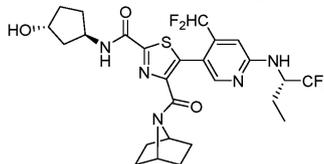
1H), 1,80-1,69 (с, 2H), 1,68-1,53 (м, 2H), 1,51-1,42 (м, 4H), 1,42-1,38 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 151. 4-(1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((1S)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)тиазол-2-карбоксамид



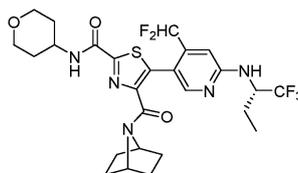
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1S,3S)-3-аминоциклопентан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 99) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₆H₃₀F₅N₅O₃S - 587,6; полученное m/z - 588,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11-8,06 (с, 1H), 7,18-7,11 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,92-6,61 (м, 2H), 4,88-4,58 (м, 4H), 4,53-4,46 (м, 1H), 4,15-4,08 (м, 1H), 2,42-2,06 (м, 3H), 2,02-1,94 (м, 1H), 1,87-1,78 (м, 1H), 1,76-1,70 (м, 2H), 1,69-1,66 (с, 2H), 1,65-1,56 (м, 2H), 1,51-1,38 (м, 6H), 1,07-1,00 (м, 3H).

Пример 152. 4-(1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((1S)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)тиазол-2-карбоксамид



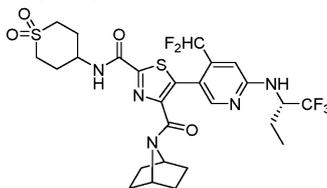
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1R,3R)-3-аминоциклопентан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 99) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₆H₃₀F₅N₅O₃S - 587,6; полученное m/z - 588,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11-8,06 (с, 1H), 7,20-7,14 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,92-6,61 (м, 2H), 4,96-4,59 (м, 4H), 4,53-4,45 (м, 1H), 4,13-4,09 (м, 1H), 2,42-2,06 (м, 3H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,85-1,77 (м, 2H), 1,76-1,71 (м, 3H), 1,65-1,55 (м, 2H), 1,51-1,38 (м, 6H), 1,07-1,00 (м, 3H).

Пример 153. 4-(1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((1S)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-тетрагидропиран-4-ил-тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 4-аминотетрагидропиран вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 99) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₆H₃₀F₅N₅O₃S - 587,6; полученное m/z - 588,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10-8,07 (с, 1H), 7,16-7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,94-6,62 (м, 2H), 4,93-4,65 (м, 3H), 4,24-4,13 (м, 2H), 4,06-3,98 (м, 2H), 3,59-3,49 (м, 2H), 2,04-1,94 (м, 3H), 1,72-1,56 (м, 5H), 1,53-1,39 (м, 6H), 1,07-1,00 (м, 3H).

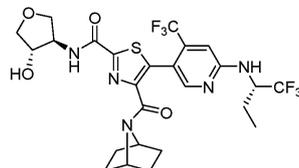
Пример 154. 4-(1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((1S)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-(1,1-диоксотиап-4-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 4-аминотетрагидро-2H-тиопирана 1,1-диоксид вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пири-

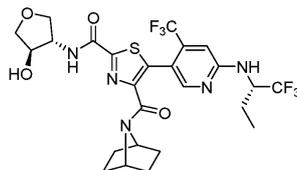
дин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 99) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{30}F_5N_5O_4S_2$ - 635,7; полученное m/z - 636,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11-8,06 (с, 1H), 7,68-7,54 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,91-6,60 (м, 2H), 4,86-4,61 (м, 2H), 4,32-4,18 (м, 1H), 4,08-3,99 (с, 1H), 1,57-1,54 (м, 3H), 3,22-3,12 (м, 4H), 2,48-2,25 (м, 4H), 2,00-1,94 (м, 1H), 1,66-1,59 (м, 1H), 1,49-1,36 (м, 6H), 1,06-1,00 (м, 3H).

Пример 155. 4-(1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((1S)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)тиазол-2-карбоксамид



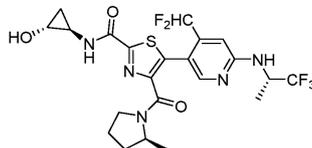
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (3S,4R)-4-амино-тетрагидро-фуран-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 4-((1R,4R)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 100) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{27}F_6N_5O_4S$ - 607,6; полученное m/z - 608,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22-8,17 (с, 1H), 7,39-7,32 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,81-6,76 (с, 1H), 5,16-5,09 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,87-4,63 (м, 2H), 4,46-4,35 (м, 2H), 4,24-4,13 (м, 3H), 3,87-3,74 (м, 2H), 3,40-3,34 (с, 1H), 2,02-1,91 (м, 1H), 1,78-1,54 (м, 4H), 1,50-1,38 (м, 5H), 1,07-0,99 (м, 3H).

Пример 156. 4-(1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((1S)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 100) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{27}F_6N_5O_4S$ - 607,6; полученное m/z - 608,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22-8,17 (с, 1H), 7,40-7,33 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,80-6,76 (с, 1H), 5,15-5,07 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 4,88-4,62 (м, 2H), 4,48-4,35 (м, 2H), 4,25-4,12 (м, 3H), 3,87-3,73 (м, 2H), 3,36-3,29 (с, 1H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,80-1,67 (м, 2H), 1,65-1,49 (м, 3H), 1,48-1,40 (м, 4H), 1,06-0,99 (м, 3H).

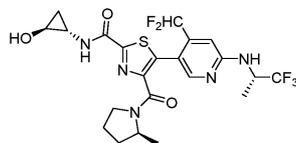
Пример 157. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1R*,2R*)-2-гидроксициклопропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



В круглодонную колбу на 2 5 мл в атмосфере N_2 добавляли N-((1R*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (377 мг, 0,55 ммоль, промежуточное соединение 101: стадия D) и безводный ТГФ (3,1 мл). К этому раствору добавляли АсОН (47,4 мкл, 0,83 ммоль), а затем ТВАФ (0,83 мл, 0,83 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Смесь разделяли между соевым раствором (15 мл) и EtOAc (25 мл), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали FCC (0-100% EtOAc/гексаны) с получением смеси транс-циклопропиловых изомеров в виде желтого масла. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IC 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 20% EtOH+0,3% iPrNH₂, 80% CO₂, энантиомер, элюируемый вторым). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{24}F_3N_5O_3S$ - 533,5; полученное m/z - 534,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,01 (м, 1H), 7,21-7,10 (м, 1H), 7,01-6,59 (м, 2H), 4,98-4,88 (м, 2H), 4,29-4,15 (м, 1H),

3,65-3,31 (м, 3H), 2,93-2,86 (м, 1H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,95-1,71 (м, 2H), 1,58-1,49 (м, 1H), 1,43-1,38 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,30-1,23 (м, 2H), 1,22-1,19 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,02-0,96 (м, 2H).

Пример 158. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1S*,2S*)-2-гидроксициклопропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



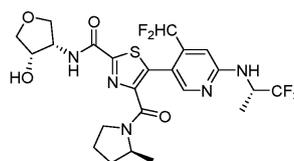
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано в примере 157. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IC 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 20% EtOH+0,3% iPrNH₂, 80% CO₂, энантиомер, элюируемый первым). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₂₄F₅N₅O₃S - 533,5; полученное m/z - 534,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10-8,02 (м, 1H), 7,19-7,08 (м, 1H), 7,03-6,60 (м, 2H), 4,99-4,83 (м, 2H), 4,33-4,15 (м, 1H), 3,64-3,30 (м, 3H), 2,94-2,87 (м, 1H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,95-1,72 (м, 3H), 1,58-1,49 (м, 1H), 1,44-1,39 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,28-1,24 (м, 1H), 1,23-1,21 (м, 2H), 1,02-0,96 (м, 2H).

Пример 159. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((3R*,4R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



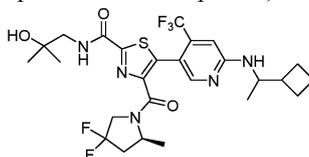
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя цис-4-аминотетрагидро-3-фуранола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux amylose 2, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 15% EtOH+0,3% iPrNH₂, 85% CO₂, энантиомер, элюируемый вторым). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₂₆F₅N₅O₄S - 563,5; полученное m/z - 564,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10-8,00 (м, 1H), 7,80-7,72 (м, 1H), 6,99-6,56 (м, 2H), 5,08-4,88 (м, 2H), 4,63-4,42 (м, 2H), 4,40-4,14 (м, 2H), 4,09-4,02 (дд, $J=10,2$, 4,5 Гц, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,76-3,69 (м, 1H), 3,60-3,33 (м, 2H), 2,09-1,72 (м, 4H), 1,60-1,49 (м, 1H), 1,44-1,38 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,25-1,21 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,05-1,01 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 160. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((3S*,4S*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано в примере 159. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux amylose 2, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 15% EtOH+0,3% iPrNH₂, 85% CO₂, энантиомер, элюируемый первым). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₂₆F₅N₅O₄S - 563,5; полученное m/z - 564,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10-8,01 (м, 1H), 7,77-7,69 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,00-6,61 (м, 2H), 5,00-4,81 (м, 2H), 4,64-4,55 (м, 1H), 4,52-4,46 (м, 1H), 4,37-4,15 (м, 2H), 4,10-4,04 (дд, $J=10,3$, 4,5 Гц, 1H), 3,90-3,85 (м, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,60-3,38 (м, 2H), 2,09-1,74 (м, 4H), 1,58-1,52 (м, 1H), 1,43-1,40 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,24-1,20 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,09-1,05 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

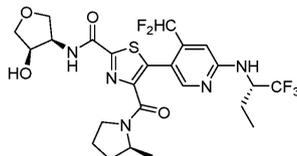
Пример 161. 5-(6-((1-Циклобутилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (проме-

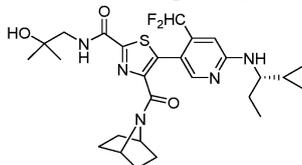
жуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-N-(1-циклобутилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 89) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 589,2; полученное m/z - 590,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (с, 1H), 7,52-7,46 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,73 (д, $J=8,3$ Гц, 1,3H), 4,50-4,47 (м, 0,7H), 4,16-4,00 (м, 1H), 3,96-3,77 (м, 2H), 3,57-3,41 (м, 2H), 2,61-2,48 (м, 1H), 2,40-2,34 (м, 1H), 2,16-1,98 (м, 3H), 1,94-1,74 (м, 5H), 1,41-1,23 (м, 9H), 1,13 (дд, $J=6,3, 2,3$ Гц, 3H).

Пример 162. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((3R*,4R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



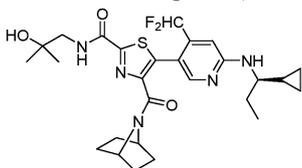
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя цис-4-аминотетрагидро-3-фуранола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux amylose 2, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 15% EtOH+0,3% $iPrNH_2$, 85% CO_2 , энантиомер, элюируемый вторым). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_5N_5O_4S$ - 577,6; полученное m/z - 578,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08-7,99 (м, 1H), 7,82-7,74 (м, 1H), 7,01-6,59 (м, 2H), 5,03-4,95 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,85-4,68 (с, 1H), 4,62-4,41 (м, 2H), 4,39-3,83 (м, 4H), 3,75-3,70 (м, 1H), 3,58-3,32 (м, 2H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,99-1,87 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 1H), 1,66-1,50 (м, 2H), 1,23-1,20 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,08-0,99 (м, 4H).

Пример 163 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S*)-1-циклопропил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-N-(1-циклопропилпропил)-4-дифторметилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 90) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. Очистку проводили посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 0,3% $iPrNH_2$, 75% CO_2 , 25% EtOH/ $iPrOH$ (50/50), пик, элюируемый вторым) для разделения энантиомеров. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 547,2; полученное m/z - 548,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00 (с, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 6,91-6,61 (м, 2H), 4,84 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,72-4,66 (м, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 3,48 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,30-3,23 (м, 1H), 1,87-1,37 (м, 10H), 1,32-1,26 (м, 7H), 1,06-0,83 (м, 4H), 0,61-0,51 (м, 1H), 0,51-0,40 (м, 1H), 0,37-0,24 (м, 2H).

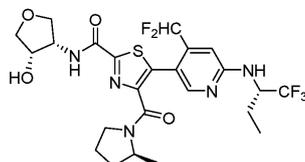
Пример 164. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((R*)-1-циклопропил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-N-(1-циклопропилпропил)-4-дифторметилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 90) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. Очистку проводили посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 0,3% $iPrNH_2$, 75% CO_2 , 25% EtOH/ $iPrOH$ (50/50), пик, элюируемый первым) для разделения энантиомеров. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 547,2; полученное m/z - 548,2 $[M+H]^+$. 1H

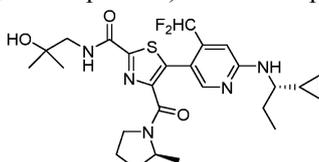
ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (с, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 6,91-6,61 (м, 2H), 4,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,72-4,66 (м, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 3,48 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,30-3,23 (м, 1H), 1,87-1,37 (м, 10H), 1,32-1,26 (м, 7H), 1,06-0,83 (м, 4H), 0,61-0,51 (м, 1H), 0,51-0,40 (м, 1H), 0,37-0,24 (м, 2H).

Пример 165. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((3S*,4S*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида



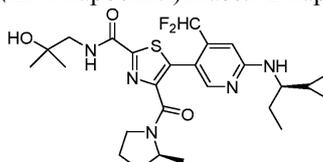
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано в примере 162. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux amylose 2, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 15% EtOH+0,3% iPrNH₂, 85% CO₂, энантиомер, элюируемый первым). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₈F₅N₅O₄S - 577,6; полученное m/z - 578,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08-7,99 (м, 1H), 7,83-7,76 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,98-6,60 (м, 2H), 5,03-4,96 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,84-4,70 (с, 1H), 4,61-4,42 (м, 2H), 4,28-4,13 (м, 2H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,89-3,83 (м, 1H), 3,74-3,70 (м, 1H), 3,58-3,38 (м, 2H), 2,10-1,49 (м, 7H), 1,21-1,17 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,08-1,01 (м, 4H).

Пример 166. 5-(6-(((S*)-1-Циклопропил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида



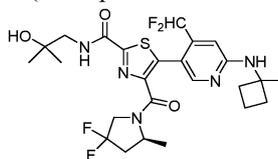
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(1-циклопропилпропил)-4-дифторметилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 90) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. Очистку проводили посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 0,3% iPrNH₂, 82% CO₂, 18% iPrOH, пик, элюируемый вторым) для разделения энантиомеров. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₇H₃₅F₂N₅O₃S - 535,2; полученное m/z - 536,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00-7,96 (м, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,04-6,56 (м, 2H), 4,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,34-4,17 (м, 1H), 3,65-3,18 (м, 4H), 2,12-1,45 (м, 7H), 1,40-1,18 (м, 9H), 1,07-0,83 (м, 5H), 0,62-0,40 (м, 2H), 0,38-0,23 (м, 2H).

Пример 167. 5-(6-(((R*)-1-Циклопропил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(1-циклопропилпропил)-4-дифторметилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 90) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. Очистку проводили посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 0,3% iPrNH₂, 82% CO₂, 18% iPrOH, пик, элюируемый первым) для разделения энантиомеров. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₇H₃₅F₂N₅O₃S - 535,2; полученное m/z - 536,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02-7,96 (м, 1H), 7,64-7,50 (м, 1H), 7,03-6,58 (м, 2H), 4,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,35-4,16 (м, 1H), 3,65-3,18 (м, 4H), 2,16-1,49 (м, 7H), 1,40-1,16 (м, 9H), 1,07-0,80 (м, 5H), 0,61-0,52 (м, 1H), 0,52-0,42 (м, 1H), 0,38-0,24 (м, 2H).

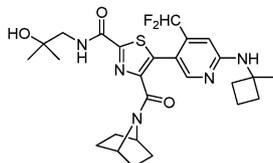
Пример 168. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамида (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида и 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин

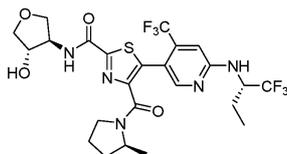
(промежуточное соединение 91) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{31}F_4N_5O_3S$ - 557,2; полученное m/z - 558,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02-7,98 (м, 1H), 7,55-7,45 (м, 1H), 6,90-6,50 (м, 2H), 5,18 (с, 1H), 4,70-4,49 (м, 1H), 4,17-3,98 (м, 1H), 3,95-3,77 (м, 1H), 3,61-3,38 (м, 2H), 2,66-2,45 (м, 1H), 2,34-2,21 (м, 2H), 2,21-2,02 (м, 3H), 2,01-1,83 (м, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,41-1,16 (м, 9H).

Пример 169. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2,2[1]]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



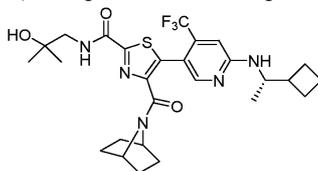
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 91) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 533,2; полученное m/z - 534,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04-8,02 (м, 1H), 7,62-7,59 (м, 1H), 6,90-6,52 (м, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,71-4,66 (м, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 3,48 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 2,97-2,88 (м, 2H), 2,33-2,08 (м, 4H), 2,01-1,86 (м, 2H), 1,54 (с, 5H), 1,48-1,42 (м, 3H), 1,33-1,26 (м, 9H), 0,96-0,78 (м, 1H).

Пример 170. N-((3R,4S)-4-Гидрокси тетрагидрофуран-3-ил)-4-((2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-((1S)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)тиазол-2-карбоксамид



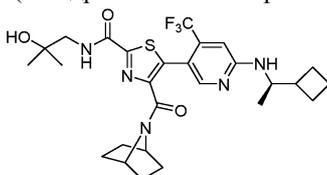
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 103) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (3S,4R)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{27}F_6N_5O_4S$ - 595,6; полученное m/z - 596,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23-8,17 (с, 1H), 7,39-7,28 (м, 1H), 6,76-6,71 (м, 1H), 5,28-5,12 (м, 1H), 4,88-4,74 (м, 1H), 4,48-4,35 (м, 2H), 4,27-4,14 (м, 3H), 3,90-3,73 (м, 2H), 3,60-3,31 (м, 3H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,98-1,88 (м, 2H), 1,79-1,50 (м, 3H), 1,26-1,22 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,07-1,01 (м, 3H).

Пример 171. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2,2[1]]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S*)-1-циклобутилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



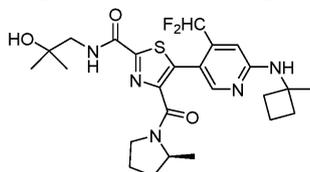
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-N-(1-циклобутилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 89) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. Очистку проводили посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IC, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 0,5% $iPrNH_2$, 85% CO_2 , 15% $MeOH$, пик, элюируемый вторым) для разделения энантиомеров. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 565,2; полученное m/z - 566,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (с, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,82 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,89-3,81 (м, 1H), 3,48 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,62-2,29 (м, 3H), 2,10-1,97 (м, 2H), 1,94-1,70 (м, 5H), 1,48-1,41 (м, 4H), 1,32 (с, 6H), 1,25 (с, 1H), 1,20-1,15 (м, 1H), 1,12 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

Пример 172. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2,2[1]]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((R*)-1-циклобутилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



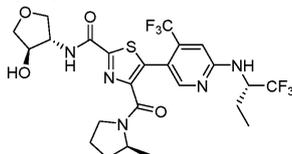
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-N-(1-циклобутилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 89) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина. Очистку проводили посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IC, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 0,5% iPrNH₂, 85% CO₂, 15% MeOH, пик, элюируемый первым) для разделения энантиомеров. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₇H₃₄F₃N₅O₃S - 565,2; полученное m/z - 566,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (с, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,33 (с, 1H), 3,89-3,81 (м, 1H), 3,48 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,59 (с, 2H), 2,43-2,31 (м, 1H), 2,07-2,00 (м, 2H), 1,96-1,69 (м, 5H), 1,48-1,40 (м, 4H), 1,32 (с, 6H), 1,25 (с, 1H), 1,20-1,16 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 173. (S)-5-(4-Дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



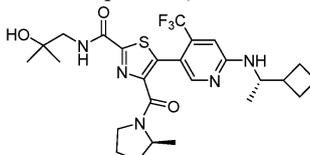
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 91) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₃F₂N₅O₃S - 521,2; полученное m/z - 522,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03-7,99 (м, 1H), 7,61-7,53 (м, 1H), 7,01-6,50 (м, 2H), 5,20 (с, 1H), 4,36-4,17 (м, 1H), 3,64-3,30 (м, 4H), 2,35-1,83 (м, 10H), 1,83-1,49 (м, 4H), 1,31 (с, 6H), 1,28-1,20 (м, 2H), 1,02 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 174. N-((3S,4R)-4-Гидрокси тетрагидрофуран-3-ил)-4-((2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((1S)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 103) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₇F₆N₅O₄S - 595,6; полученное m/z - 596,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,22-8,16 (с, 1H), 6,79-6,75 (м, 1H), 4,87-4,76 (м, 1H), 4,41-4,31 (м, 2H), 4,26-4,14 (м, 3H), 3,91-3,84 (м, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,60-3,31 (м, 2H), 2,13-2,06 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 2H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,64-1,50 (м, 2H), 1,26-1,23 (м, 3H), 1,09-0,99 (м, 4H).

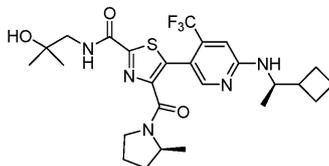
Пример 175. 5-(6-(((S*)-1-Циклобутилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(1-циклобутилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 89) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина. Очистку проводили посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IC, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 0,5% iPrNH₂, 85% CO₂, 15% MeOH/iPrOH (50/50), пик, элюируемый вторым) для разделения энантиомеров. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₇H₃₄F₃N₅O₃S - 565,2; полученное m/z - 566,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (с, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,33 (с, 1H), 3,89-3,81 (м, 1H), 3,48 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,59 (с, 2H), 2,43-2,31 (м, 1H), 2,07-2,00 (м, 2H), 1,96-1,69 (м, 5H), 1,48-1,40 (м, 4H), 1,32 (с, 6H), 1,25 (с, 1H), 1,20-1,16 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,4 Гц, 3H).

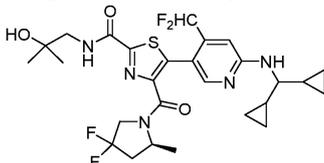
танная для $C_{26}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 553,2; полученное m/z - 554,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,63-7,50 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,76 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,33-4,17 (м, 1H), 3,87-3,77 (м, 1H), 3,61-3,37 (м, 4H), 2,45-2,29 (м, 1H), 2,14-1,70 (м, 6H), 1,66-1,50 (м, 1H), 1,39-1,18 (м, 11H), 1,15-1,08 (м, 4H), 0,93-0,78 (м, 1H).

Пример 176. 5-(6-(((R*)-1-Циклобутилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



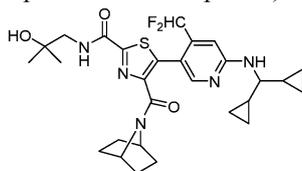
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(1-циклобутилэтил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 89) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. Очистку проводили посредством хиральной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak IC, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 0,5% $iPrNH_2$, 85% CO_2 , 15% $MeOH/iPrOH$ (50/50), пик, элюируемый первым) для разделения энантиомеров. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 553,2; полученное m/z - 554,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (с, 1H), 7,64-7,49 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,74 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,34-4,15 (м, 1H), 3,92-3,76 (м, 1H), 3,65-3,36 (м, 4H), 2,42-2,34 (м, 1H), 2,13-1,45 (м, 7H), 1,43-1,19 (м, 11H), 1,18-1,06 (м, 4H), 0,90-0,82 (м, 1H).

Пример 177. (S)-5-(6-((Дициклопропилметил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



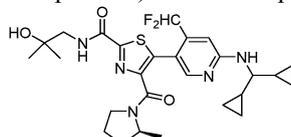
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-N-(дициклопропилметил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 92) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{33}F_4N_5O_3S$ - 583,2; полученное m/z - 584,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,96 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 7,55-7,45 (м, 1H), 6,95-6,32 (м, 2H), 4,90 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,73-4,44 (м, 1H), 4,15-3,98 (м, 1H), 3,97-3,76 (м, 1H), 3,59-3,38 (м, 2H), 3,28-3,15 (м, 1H), 2,65-2,49 (м, 1H), 2,24-1,79 (м, 2H), 1,43-1,17 (м, 9H), 1,05-0,95 (м, 2H), 0,63-0,21 (м, 8H).

Пример 178. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-((дициклопропилметил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 70) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-N-(дициклопропилметил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 92) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 559,2; полученное m/z - 560,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (с, 1H), 7,61-7,58 (м, 1H), 6,88-6,63 (м, 2H), 4,88 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,71-4,68 (м, 1H), 4,25 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,48 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,24 (к, $J=7,4$ Гц, 1H), 2,03-2,00 (м, 1H), 1,81-1,72 (м, 2H), 1,67-1,52 (м, 2H), 1,50-1,39 (м, 4H), 1,32 (с, 6H), 1,07-0,95 (м, 2H), 0,59-0,29 (м, 8H).

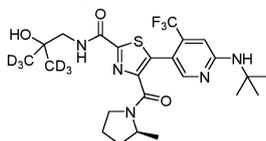
Пример 179. (S)-5-(6-((Дициклопропилметил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-

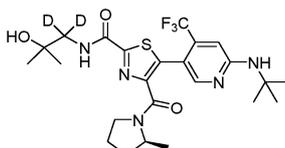
(дициклопропилметил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 92) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 547,2; полученное m/z - 548,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99-7,95 (м, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,00-6,59 (м, 2H), 4,90-4,87 (м, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,65-3,33 (м, 4H), 3,29-3,18 (м, 1H), 2,11-1,70 (м, 4H), 1,59-1,51 (м, 1H), 1,32 (д, $J=1,6$ Гц, 6H), 1,23 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,06-0,94 (м, 3H), 0,60-0,27 (м, 8H).

Пример 180. (S)-5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-(метил- d_3)пропил-3,3,3- d_3)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



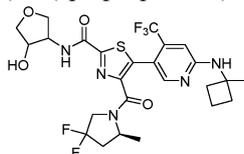
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-N-(2-гидрокси-2-(метил- d_3)пропил-3,3,3- d_3)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 77) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-N-(трет-бутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 41) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{26}D_6F_3N_5O_3S$ - 533,2; полученное m/z - 534,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (с, 1H), 7,65-7,51 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,32-4,15 (м, 1H), 3,63-3,34 (м, 4H), 2,13-1,68 (м, 4H), 1,65-1,45 (м, 10H), 1,32-1,07 (м, 3H).

Пример 181. (S)-5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил-1,1- d_2)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



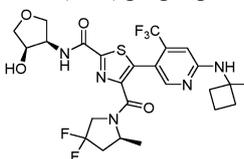
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил-1,1- d_2)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 76) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид и 5-бром-N-(трет-бутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 41) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}D_2F_3N_5O_3S$ - 529,2; полученное m/z - 530,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18 (с, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 0,25H), 4,24-4,16 (м, 0,75H), 3,66-3,34 (м, 2H), 2,09-2,04 (м, 1H), 2,03-1,81 (м, 1H), 1,76-1,70 (м, 1H), 1,66-1,57 (м, 1H), 1,57-1,48 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,31 (с, 6H), 1,28-1,22 (м, 2,5H), 1,11 (д, $J=6,4$ Гц, 0,5H).

Пример 182. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(цис-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



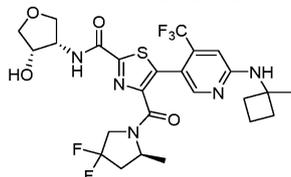
Во флакон с завинчивающейся крышкой добавляли этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (150 мг, 0,28 ммоль, промежуточное соединение 93), цис-4-аминотетрагидрофуран-3-ола гидрохлорид (197 мг, 1,4 ммоль), этанол (3,0 мл) и DIPEA (0,24 мл, 1,4 ммоль). Флакон закрывали и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением, неочищенный остаток повторно растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (0-100% этилацетат/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_5N_5O_4S$ 589,2; полученное m/z - 590,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (с, 1H), 7,76-7,66 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,73-4,42 (м, 3H), 4,23-3,68 (м, 6H), 2,68-2,46 (м, 2H), 2,33-2,21 (м, 2H), 2,20-1,87 (м, 6H), 1,55 (с, 3H), 1,41-1,22 (м, 3H).

Пример 183. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((3R*,4R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



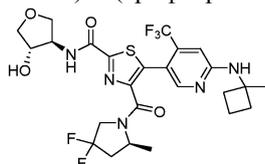
Указанное в заголовке соединение выделяли путем очистки примера 182 методом хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK IC, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 85% CO₂, 15% метанол, 0,3% iPrNH₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₂₈F₅N₅O₄S - 589,2; полученное m/z - 590,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (с, 1H), 7,76-7,71 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,69-4,56 (м, 1,2H), 4,55-4,45 (м, 1,8H), 4,20 (дд, J=8,9, 7,5 Гц, 1H), 4,15-4,01 (м, 2H), 3,94-3,86 (м, 1,8H), 3,85-3,70 (м, 1,2H), 2,60-2,50 (м, 1H), 2,31-2,25 (м, 2H), 2,19-2,02 (м, 3H), 2,01-1,89 (м, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,36-1,30 (м, 3H), 1,22 (д, J=6,2 Гц, 0,3H), 1,09 (д, J=6,2 Гц, 0,7H).

Пример 184. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((3S*,4S*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



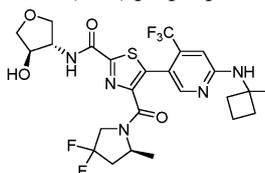
Указанное в заголовке соединение выделяли путем очистки примера 182 методом хиральной СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK IC, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 85% CO₂, 15% метанол, 0,3% iPrNH₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₂₈F₅N₅O₄S - 589,2; полученное m/z - 590,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (с, 1H), 7,76-7,71 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,69-4,56 (м, 1,2H), 4,55-4,45 (м, 1,8H), 4,20 (дд, J=8,9, 7,5 Гц, 1H), 4,15-4,01 (м, 2H), 3,94-3,86 (м, 1,8H), 3,85-3,70 (м, 1,2H), 2,60-2,50 (м, 1H), 2,31-2,25 (м, 2H), 2,19-2,02 (м, 3H), 2,01-1,89 (м, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,36-1,30 (м, 3H), 1,22 (д, J=6,2 Гц, 0,3H), 1,09 (д, J=6,2 Гц, 0,7H).

Пример 185. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



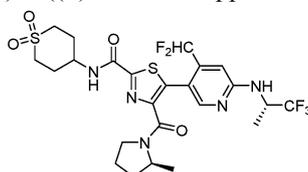
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя (3S,4R)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола и этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат вместо этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₂₈F₅N₅O₄S - 589,2; полученное m/z - 590,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (с, 1H), 7,26-7,19 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,63-4,34 (м, 3H), 4,28-3,70 (м, 6H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,64-2,46 (м, 1H), 2,34-2,21 (м, 2H), 2,20-1,87 (м, 5H), 1,55 (с, 3H), 1,38 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,29-1,18 (м, 1H).

Пример 186. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



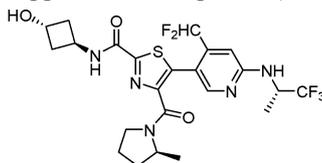
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя (3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола и этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат вместо этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₂₈F₅N₅O₄S - 589,2; полученное m/z - 590,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (с, 1H), 7,26-7,19 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,63-4,34 (м, 3H), 4,28-3,70 (м, 6H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,64-2,46 (м, 1H), 2,34-2,21 (м, 2H), 2,20-1,87 (м, 5H), 1,55 (с, 3H), 1,38 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,29-1,18 (м, 1H).

Пример 187. 5-(4-(Дифторметил)-6-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



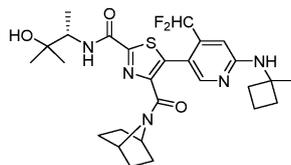
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид вместо (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_5N_5O_4S_2$ - 609,2; полученное m/z - 610,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,04 (м, 1H), 7,22-6,61 (м, 3H), 5,02-4,82 (м, 2H), 4,30-4,17 (м, 2H), 3,64-3,52 (м, 0,7H), 3,49-3,28 (м, 1,3H), 3,27-3,07 (м, 4H), 2,51-2,23 (м, 4H), 2,13-1,72 (м, 3H), 1,60-1,52 (м, 1H), 1,42 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,25 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,01 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 188. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



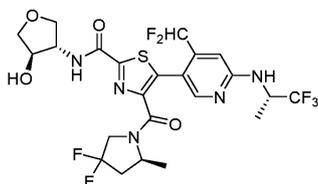
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя (1r,3R)-3-аминоциклобутан-1-ол вместо (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}F_5N_5O_3S$ - 547,2; полученное m/z - 548,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,03 (м, 1H), 7,35-7,22 (м, 1H), 7,05-6,60 (м, 2H), 5,01-4,84 (м, 2H), 4,72-4,54 (м, 2H), 4,30-4,08 (м, 1H), 3,63-3,52 (м, 0,7H), 3,49-3,29 (м, 1,3H), 2,52-2,40 (м, 4H), 2,13-1,48 (м, 4H), 1,42 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,30-1,18 (м, 3H), 1,01 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 189. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-((S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид



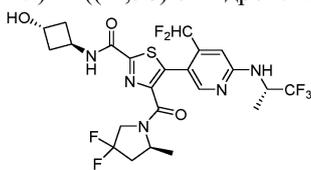
Во флакон с завинчивающейся крышкой добавляли этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (100 мг, 0,20 ммоль, промежуточное соединение 95), (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол (105 мг, 1,0 ммоль) и этанол (2,0 мл). Флакон закрывали и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением, неочищенный остаток повторно растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (0-100% этилацетат/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 547,2; полученное m/z - 547,8 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (с, 1H), 7,43 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,52 (с, 2H), 5,14 (с, 1H), 4,69 (т, J=4,8 Гц, 1H), 4,22 (т, J=4,5 Гц, 1H), 4,16-4,03 (м, 1H), 2,30-2,22 (м, 2H), 2,17-2,10 (м, 2H), 1,99-1,87 (м, 3H), 1,85-1,69 (м, 2H), 1,55-1,53 (м, 4H), 1,49-1,38 (м, 5H), 1,34-1,22 (м, 9H).

Пример 190. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((3S,4R)-4-гидрокси-тетрагидрофуран-3-ил)-тиазол-2-карбоксамид



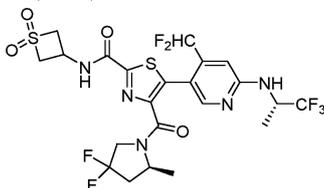
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя (3R,3S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола и этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 96) вместо этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{24}F_7N_5O_4S$ - 599,1; полученное m/z - 600,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08-8,03 (м, 1H), 7,31-7,16 (м, 1H), 6,96-6,52 (м, 2H), 5,03-4,83 (м, 2H), 4,71-4,64 (м, 0,25H), 4,53-4,44 (м, 1,75H), 4,42-4,36 (м, 1H), 4,26-4,14 (м, 2H), 4,13-3,97 (м, 1H), 3,96-3,72 (м, 3H), 3,00 (с, 1H), 2,72-2,47 (м, 1H), 2,20-2,00 (м, 1H), 1,43-1,35 (м, 5,5H), 1,17 (д, J=6,5 Гц, 0,5H).

Пример 191. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(диформетил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)тиазол-2-карбоксамид



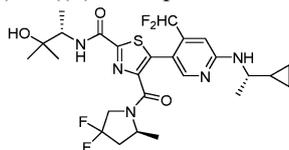
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя (1r,3S)-3-аминоциклобутан-1-ол вместо (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола и этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(диформетил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 96) вместо этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(диформетил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{24}F_7N_5O_3S$ - 583,1; полученное m/z - 584,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08-8,04 (м, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 6,92-6,55 (м, 2H), 5,00-4,90 (м, 1H), 4,82 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,73-4,57 (м, 2,3H), 4,54-4,46 (м, 0,7H), 4,08-3,98 (м, 1H), 3,92-3,78 (м, 1H), 2,65-2,40 (м, 5H), 2,23-2,02 (м, 1H), 1,84 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 1,42 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,36 (д, $J=6,5$ Гц, 2,3H), 1,31-1,15 (м, 0,7H).

Пример 192. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(диформетил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



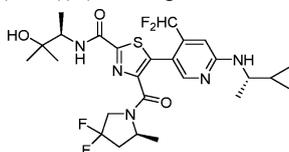
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 182, применяя 3-аминотиетан-1,1-диоксид вместо (рац)-4-аминотетрагидрофуран-3-ола и этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(диформетил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 96) вместо этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(триформетил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{22}F_7N_5O_4S_2$ - 617,1; полученное m/z - 618,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08-8,04 (м, 1H), 7,68-7,64 (м, 1H), 6,92-6,56 (м, 2H), 5,03-4,87 (м, 2H), 4,78 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,73-4,59 (м, 2,3H), 4,55-4,45 (м, 0,7H), 4,23-3,98 (м, 1H), 3,91-3,77 (м, 1H), 3,65 (с, 2H), 2,74-2,49 (м, 1H), 2,25-2,00 (м, 1H), 1,43-1,36 (м, 3H), 1,24 (д, $J=17,1$ Гц, 2,5H), 0,87 (дд, $J=16,5, 9,8$ Гц, 0,5H).

Пример 193. 5-(6-(((S)-1-Циклопропилэтил)амино)-4-(диформетил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя этил 5-(6-(((S)-1-циклопропилэтил)амино)-4-(диформетил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 97) вместо этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(диформетил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_4N_5O_3S$ - 571,2; полученное m/z - 572,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99-7,97 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 6,93-6,53 (м, 2H), 4,94 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,72-4,66 (м, 0,3H), 4,58-4,45 (м, 0,7H), 4,17-3,98 (м, 2H), 3,96-3,77 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 2,69-2,45 (м, 1H), 2,23-1,99 (м, 1H), 1,87-1,81 (м, 1H), 1,44-1,18 (м, 15H), 1,03-0,80 (м, 1H), 0,61-0,45 (м, 2H), 0,41-0,22 (м, 2H).

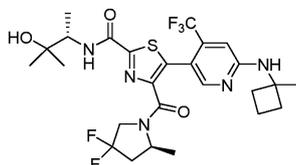
Пример 194. 5-(6-(((S)-1-Циклопропилэтил)амино)-4-(диформетил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола и этил 5-(6-(((S)-1-циклопропилэтил)амино)-

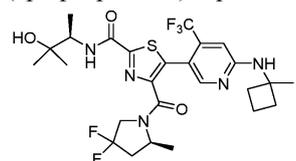
4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 97) вместо этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_4N_5O_3S$ - 571,2; полученное m/z - 572,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99-7,97 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 6,93-6,53 (м, 2H), 4,94 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,72-4,66 (м, 0,3H), 4,58-4,45 (м, 0,7H), 4,17-3,98 (м, 2H), 3,96-3,77 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 2,69-2,45 (м, 1H), 2,23-1,99 (м, 1H), 1,87-1,81 (м, 1H), 1,44-1,18 (м, 15H), 1,03-0,80 (м, 1H), 0,61-0,45 (м, 2H), 0,41-0,22 (м, 2H).

Пример 195. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамида



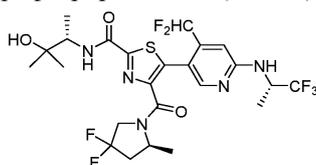
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат вместо этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 589,2; полученное m/z - 590,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16-8,13 (м, 1H), 7,34 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,62-4,47 (м, 1H), 4,17-3,77 (м, 3H), 2,62-2,46 (м, 1H), 2,33-2,22 (м, 2H), 2,20-1,77 (м, 6H), 1,56 (с, 3H), 1,38-1,22 (м, 12H).

Пример 196. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамида



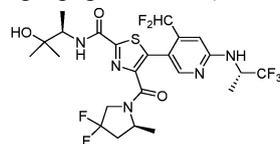
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола и этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-((1-метилциклобутил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат вместо этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 589,2; полученное m/z - 590,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (с, 1H), 7,36 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,70-4,64 (м, 0,3H), 4,55-4,44 (м, 0,7H), 4,18-3,96 (м, 2H), 3,95-3,74 (м, 1H), 2,64-2,46 (м, 1H), 2,34-2,22 (м, 2H), 2,21-2,01 (м, 3H), 2,00-1,76 (м, 3H), 1,56 (д, $J=13,5$ Гц, 3H), 1,41-1,19 (м, 12H).

Пример 197. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 96) вместо этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_7N_5O_3S$ - 599,2; полученное m/z - 600,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07-8,03 (м, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 6,92-6,54 (м, 2H), 5,03-4,71 (м, 2,3H), 4,56-4,44 (м, 0,7H), 4,17-4,01 (м, 2,3H), 3,96-3,77 (м, 0,7H), 2,71-2,46 (м, 1H), 2,24-1,97 (м, 1H), 1,85-1,75 (м, 1H), 1,46-1,18 (м, 15H).

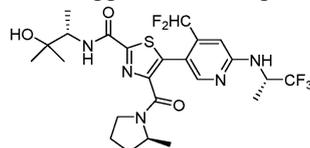
Пример 198. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола и этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-

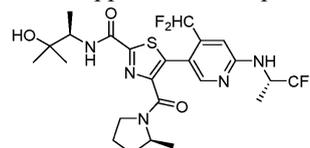
1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 96) вместо этил 4-(((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_7N_5O_3S$ - 599,2; полученное m/z - 600,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07-8,03 (м, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 6,92-6,54 (м, 2H), 5,03-4,71 (м, 2,3H), 4,56-4,44 (м, 0,7H), 4,17-4,01 (м, 2,3H), 3,96-3,77 (м, 0,7H), 2,71-2,46 (м, 1H), 2,24-1,97 (м, 1H), 1,85-1,75 (м, 1H), 1,46-1,18 (м, 15H).

Пример 199. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((S)-3-гидрокси-3-метилбуран-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



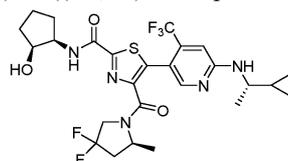
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил 4-(((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 563,2; полученное m/z - 564,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,04 (м, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,03-6,62 (м, 2H), 5,01-4,82 (м, 2H), 4,39-4,33 (м, 0,3H), 4,26-4,03 (м, 1,7H), 3,65-3,46 (м, 1,4H), 3,43-3,35 (м, 0,6H), 2,13-1,49 (м, 5H), 1,41 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,36-1,18 (м, 11H), 1,07 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 200. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((R)-3-гидрокси-3-метилбуран-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



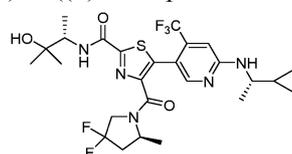
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил 4-(((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 563,2; полученное m/z - 564,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,04 (м, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,03-6,62 (м, 2H), 5,01-4,82 (м, 2H), 4,39-4,33 (м, 0,3H), 4,26-4,03 (м, 1,7H), 3,65-3,46 (м, 1,4H), 3,43-3,35 (м, 0,6H), 2,13-1,49 (м, 5H), 1,41 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,36-1,18 (м, 11H), 1,07 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 201. 5-(6-(((S)-1-Циклопропилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)тиазол-2-карбоксамид



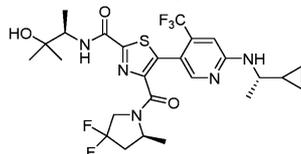
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя (1S,2R)-2-аминоциклопентан-1-ол вместо (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола и этил 5-(6-(((S)-1-циклопропилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 98) вместо этил 4-(((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 587,2; полученное m/z - 588,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (с, 1H), 7,56 (дд, $J=16,1, 8,1$ Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,99 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,02-4,97 (м, 0,3H), 4,52-4,43 (м, 0,7H), 4,37-4,20 (м, 2H), 4,18-3,99 (м, 1H), 3,44-3,33 (м, 1H), 2,60-2,47 (м, 1H), 2,25-1,87 (м, 4H), 1,83-1,60 (м, 4H), 1,41-1,21 (м, 7H), 1,00-0,85 (м, 1H), 0,62-0,46 (м, 2H), 0,41-0,23 (м, 2H).

Пример 202. 5-(6-(((S)-1-Циклопропилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид



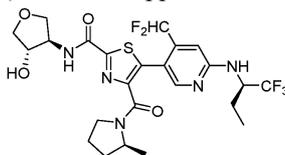
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя этил 5-(6-(((S)-1-циклопропилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 98) вместо этил 4-((1*s*,4*s*)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 589,2; полученное m/z - 590,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (с, 1H), 7,35 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,02 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,65-4,45 (м, 1H), 4,18-3,71 (м, 3H), 3,43-3,38 (м, 1H), 2,65-2,44 (м, 1H), 2,21-1,99 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 1H), 1,44-1,21 (м, 15H), 1,00-0,90 (м, 1H), 0,62-0,45 (м, 2H), 0,42-0,23 (м, 2H).

Пример 203. 5-(6-(((S)-1-Циклопропилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид



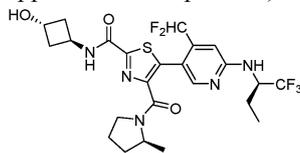
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 189, применяя (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола и этил 5-(6-(((S)-1-циклопропилэтил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 98) вместо этил 4-((1*s*,4*s*)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 589,2; полученное m/z - 590,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (с, 1H), 7,37 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,02 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,75-4,65 (м, 0,3H), 4,53-4,44 (м, 0,7H), 4,19-3,73 (м, 3H), 3,45-3,35 (м, 1H), 2,66-2,44 (м, 1H), 2,25-1,80 (м, 2H), 1,47-1,18 (м, 14H), 1,06-0,75 (м, 2H), 0,63-0,45 (м, 2H), 0,43-0,22 (м, 2H).

Пример 204. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((1R)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-4-((2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 104: стадия В) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (3*S*,4*R*)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_5N_5O_4S$ - 577,6; полученное m/z - 578,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,01 (м, 1H), 7,37-7,27 (м, 1H), 7,02-6,64 (м, 2H), 4,92-4,71 (м, 2H), 4,49-4,36 (м, 2H), 4,24-4,13 (м, 3H), 3,89-3,73 (м, 2H), 3,62-3,32 (м, 3H), 2,04-1,90 (м, 3H), 1,83-1,50 (м, 3H), 1,23-1,18 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,08-1,00 (м, 4H).

Пример 205. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((1R)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)-4-((2*S*)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



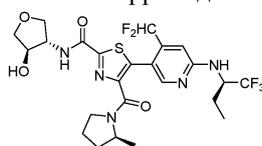
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 104: стадия В) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и транс-3-аминоциклобутанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 561,6; полученное m/z - 562,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,01 (м, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,03-6,64 (м, 2H), 4,92-4,72 (м, 2H), 4,71-4,55 (м, 2H), 4,28-4,17 (м, 1H), 3,62-3,31 (м, 2H), 2,51-2,38 (м, 4H), 2,22-2,16 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 2,04-1,84 (м, 3H), 1,81-1,71 (м, 1H), 1,67-1,49 (м, 2H), 1,22-1,19 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,07-1,00 (м, 4H).

Пример 206. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((1R)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-((1R)-2-гидрокси-1-метилэтил)-4-((2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



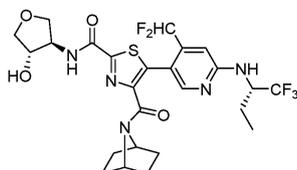
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 104: стадия В) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 549,6; полученное m/z - 550,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,01 (м, 1H), 7,35-7,27 (м, 1H), 7,03-6,64 (м, 2H), 4,91-4,72 (м, 2H), 4,31-4,16 (м, 2H), 3,83-3,64 (м, 2H), 3,61-3,33 (м, 2H), 2,57-2,50 (м, 1H), 2,03-1,85 (м, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,67-1,49 (м, 2H), 1,35-1,31 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,22-1,19 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,08-1,01 (м, 4H).

Пример 207. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((1R)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-4-((2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



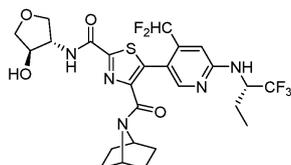
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 104: стадия В) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (3R,4S)-4-амино-тетрагидро-фуран-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_5N_5O_4S$ - 577,6; полученное m/z - 578,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,00 (м, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,05-6,65 (м, 2H), 4,91-4,70 (м, 2H), 4,47-4,36 (м, 2H), 4,28-4,13 (м, 3H), 3,90-3,73 (м, 2H), 3,63-3,30 (м, 3H), 2,04-1,90 (м, 3H), 1,81-1,52 (м, 3H), 1,24-1,21 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,08-1,02 (м, 3H), 1,01-0,97 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 208. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((1S)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 99) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (3S,4R)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_5N_5O_4S$ - 589,6; полученное m/z - 590,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11-8,06 (с, 1H), 7,40-7,35 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,89-6,65 (м, 2H), 4,95-4,64 (м, 3H), 4,46-4,36 (м, 2H), 4,24-4,19 (м, 1H), 4,15-4,10 (м, 2H), 1,56-1,49 (м, 1H), 3,87-3,74 (м, 2H), 3,49-3,44 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,80-1,68 (м, 2H), 1,66-1,57 (м, 1H), 1,48-1,40 (м, 5H), 1,06-1,02 (м, 3H).

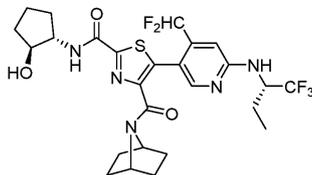
Пример 209. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((1S)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 99) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и

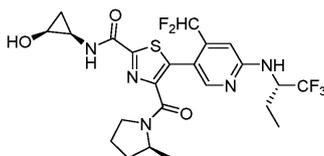
(3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_5N_5O_4S$ - 589,6; полученное m/z - 590,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,06 (с, 1H), 7,41-7,36 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,89-6,65 (м, 2H), 4,95-4,64 (м, 3H), 4,48-4,36 (м, 2H), 4,24-4,19 (м, 1H), 4,15-4,10 (м, 2H), 3,87-3,74 (м, 2H), 3,51-3,46 (м, 1H), 2,02-1,94 (м, 1H), 1,80-1,68 (м, 2H), 1,66-1,57 (м, 1H), 1,52-1,38 (м, 6H), 1,07-1,01 (м, 3H).

Пример 210. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((1S)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)тиазол-2-карбоксамид



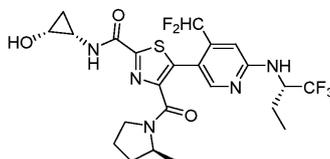
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 99) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (1S,2S)-транс-2-аминоциклопентанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 587,6; полученное m/z - 588,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,07 (с, 1H), 7,34-7,29 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,90-6,65 (м, 2H), 4,94-4,65 (м, 3H), 4,19-4,12 (м, 2H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,90-3,87 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 1H), 2,01-1,93 (м, 1H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,81-1,77 (м, 1H), 1,75-1,70 (м, 2H), 1,65-1,58 (м, 2H), 1,49-1,38 (м, 6H), 1,07-1,01 (м, 3H).

Пример 211. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1R*,2S*)-2-гидроксициклопропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



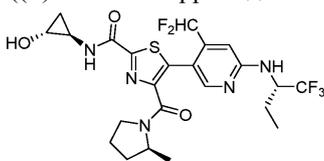
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 157, применяя N-((1R*,2S*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 101: стадия F1) вместо N-((1R*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}F_5N_5O_3S$ - 547,5; полученное m/z - 548,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-7,99 (м, 1H), 7,52-7,44 (м, 1H), 7,01-6,65 (м, 2H), 4,82-4,71 (м, 2H), 4,37-4,16 (м, 1H), 3,77-3,34 (м, 3H), 2,99-2,83 (м, 2H), 2,03-1,83 (м, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,66-1,62 (м, 1H), 1,57-1,49 (м, 1H), 1,23-1,20 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,16-1,11 (м, 1H), 1,07-1,02 (м, 3H), 1,02-1,00 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 0,80-0,75 (м, 1H).

Пример 212. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1S*,2R*)-2-гидроксициклопропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



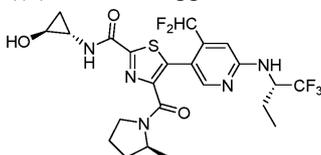
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 157, применяя N-((1S*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 101: стадия F2) вместо N-((1R*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}F_5N_5O_3S$ - 547,5; полученное m/z - 548,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,00 (м, 1H), 7,52-7,43 (м, 1H), 7,01-6,65 (м, 2H), 4,82-4,72 (м, 2H), 4,37-4,17 (м, 1H), 3,77-3,35 (м, 3H), 2,94-2,82 (м, 2H), 2,03-1,73 (м, 4H), 1,67-1,61 (м, 1H), 1,56-1,50 (м, 1H), 1,22-1,19 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,17-1,12 (м, 1H), 1,07-1,01 (м, 4H), 0,82-0,76 (м, 1H).

Пример 213. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(((1R*,2R*)-2-гидроксициклопропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



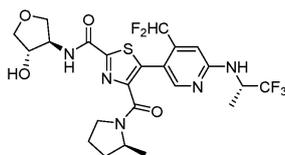
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 157, применяя N-(((1R*,2R*-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 101: стадия G1) вместо N-(((1R*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}F_5N_5O_3S$ - 547,5; полученное m/z - 548,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08-8,00 (м, 1H), 7,18-7,08 (м, 1H), 7,01-6,66 (м, 2H), 4,81-4,72 (м, 2H), 4,31-4,16 (м, 1H), 3,64-3,19 (м, 4H), 2,94-2,86 (м, 1H), 2,09-2,04 (м, 1H), 2,03-1,86 (м, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,66-1,50 (м, 2H), 1,22-1,19 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,07-1,02 (м, 3H), 1,01-0,95 (м, 2H).

Пример 214. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(((1S*,2S*)-2-гидроксициклопропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 157, применяя N-(((1S*,2S*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 101: стадия G2) вместо N-(((1R*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}F_5N_5O_3S$ - 547,5; полученное m/z - 548,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,01 (м, 1H), 7,20-7,10 (м, 1H), 7,00-6,65 (м, 2H), 4,85-4,73 (м, 2H), 4,27-4,16 (м, 1H), 3,65-3,23 (м, 4H), 2,94-2,87 (м, 1H), 2,03-1,85 (м, 4H), 1,79-1,59 (м, 2H), 1,56-1,50 (м, 1H), 1,22-1,19 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,07-1,02 (м, 3H), 1,01-0,96 (м, 2H).

Пример 215. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)амино)-3-пиридил)-N-(((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-4-((2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (3S,4R)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-((трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}F_5N_5O_4S$ - 563,5; полученное m/z - 564,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11-8,02 (м, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 6,98-6,63 (м, 2H), 4,99-4,89 (м, 2H), 4,48-4,41 (м, 1H), 4,40-4,35 (м, 1H), 4,25-4,14 (м, 3H), 3,89-3,83 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 1H), 3,60-3,26 (м, 3H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,80-1,78 (м, 1H), 1,68-1,52 (м, 1H), 1,44-1,39 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,24-1,21 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,03-1,00 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

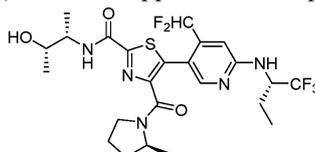
Пример 216. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(((2R*,3R*)-3-гидроксибутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 3-аминобутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-

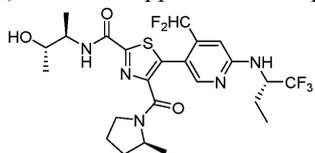
трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-(((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 14% iPrOH + 0,3% iPrNH₂, 86% CO₂, диастереомер, элюируемый первым) с последующей второй СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 10% iPrOH + 0,3% iPrNH₂, 90% CO₂, диастереомер, элюируемый вторым). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₃₀F₅N₅O₃S - 563,6; полученное m/z - 564,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10-8,00 (м, 1H), 7,40-7,32 (м, 1H), 7,07-6,66 (м, 2H), 4,85-4,67 (м, 2H), 4,32-3,98 (м, 3H), 3,60-3,34 (м, 2H), 2,08-1,97 (м, 2H), 1,93-1,86 (м, 1H), 1,80-1,72 (м, 1H), 1,65-1,60 (м, 1H), 1,56-1,50 (м, 1H), 1,28-1,20 (м, 9H), 1,08-1,02 (м, 4H).

Пример 217. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((2S*,3S*)-3-гидроксибутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 3-аминобутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 14% i-PrOH + 0,3% i-PrNH₂, 86% CO₂, диастереомер, элюируемый первым) с последующей второй СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 10% iPrOH + 0,3% iPrNH₂, 90% CO₂, диастереомер, элюируемый вторым). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₃₀F₅N₅O₃S - 563,6; полученное m/z - 564,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10-8,01 (м, 1H), 7,38-7,31 (м, 1H), 7,06-6,66 (м, 2H), 4,83-4,68 (м, 2H), 4,35-3,87 (м, 3H), 3,60-3,35 (м, 2H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,98-1,89 (м, 2H), 1,80-1,74 (м, 1H), 1,65-1,53 (м, 2H), 1,36-1,31 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,29-1,25 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,23-1,20 (м, 3H), 1,08-1,02 (м, 4H).

Пример 218. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((2R*,3S*)-3-гидроксибутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 3-аминобутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 14% iPrOH + 0,3% iPrNH₂, 86% CO₂, диастереомер, элюируемый вторым) с последующей второй СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 15% i-PrOH + 0,3% iPrNH₂, 85% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₃₀F₅N₅O₃S - 563,6; полученное m/z - 564,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,09-8,01 (м, 1H), 7,39-7,30 (м, 1H), 7,03-6,68 (м, 2H), 4,83-4,65 (м, 2H), 4,30-3,99 (м, 3H), 3,61-3,33 (м, 2H), 2,07-1,75 (м, 4H), 1,65-1,61 (м, 1H), 1,54-1,50 (м, 1H), 1,29-1,24 (м, 6H), 1,22-1,20 (м, 3H), 1,08-1,02 (м, 4H).

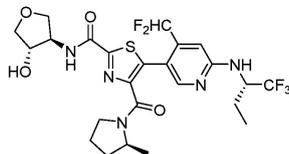
Пример 219. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((2S*,3R*)-3-гидроксибутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 3-аминобутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. Первый диастереомер выделяли при по-

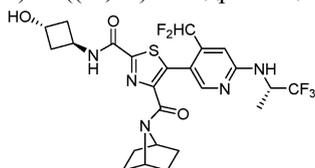
мощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 14% iPrOH + 0,3% iPrNH₂, 86% CO₂, диастереомер, элюируемый третьим). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₃₀F₅N₅O₃S - 563,6; полученное m/z - 564,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10-8,01 (м, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 7,07-6,66 (м, 2H), 4,84-4,65 (м, 2H), 4,33-3,86 (м, 3H), 3,62-3,33 (м, 2H), 2,08-1,75 (м, 5H), 1,67-1,62 (м, 1H), 1,36-1,32 (м, 3H), 1,30-1,25 (м, 4H), 1,24-1,21 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,08-1,02 (м, 4H).

Пример 220. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((1S)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-4-((2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



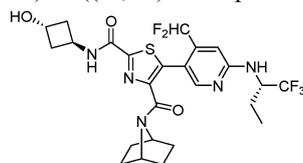
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (3S,4R)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₈F₅N₅O₄S - 577,6; полученное m/z - 578,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10-8,02 (м, 1H), 7,39-7,28 (м, 1H), 7,04-6,63 (м, 2H), 4,96-4,89 (д, J=9, 8 Гц, 1H), 4,84-4,71 (м, 1H), 4,48-4,35 (м, 2H), 4,25-4,14 (м, 3H), 3,91-3,74 (м, 2H), 3,60-3,30 (м, 3H), 2,10-1,92 (м, 3H), 1,83-1,71 (м, 1H), 1,67-1,50 (м, 2H), 1,23-1,20 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,07-1,02 (м, 3H), 1,02-0,98 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 221. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)амино)-3-пиридил)-N-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)тиазол-2-карбоксамид



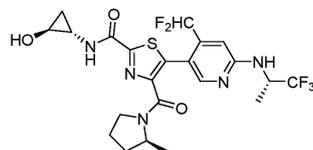
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-3-аминоциклобутанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 4-((1R,4R)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 117) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₆F₅N₅O₃S - 559,6; полученное m/z - 560,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10-8,07 (с, 1H), 7,37-7,31 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,91-6,60 (м, 2H), 5,01-4,90 (м, 2H), 4,70-4,56 (м, 3H), 4,21-4,16 (м, 1H), 2,51-2,39 (м, 4H), 2,21-2,16 (д, J=4,5 Гц, 1H), 1,79-1,69 (м, 3H), 1,51-1,39 (м, 8H).

Пример 222. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((1S)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)тиазол-2-карбоксамид



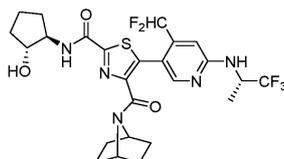
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-3-аминоциклобутанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 99) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₂₈F₅N₅O₃S - 573,6; полученное m/z - 574,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11-8,05 (с, 1H), 7,41-7,35 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,92-6,62 (м, 2H), 4,94-4,88 (м, 1H), 4,84-4,55 (м, 4H), 4,15-4,08 (м, 1H), 2,51-2,39 (м, 4H), 2,25-2,18 (м, 1H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 4H), 1,66-1,56 (м, 1H), 1,46-1,41 (м, 4H), 1,07-1,01 (м, 3H).

Пример 223. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1S*,2S*)-2-гидроксициклопропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



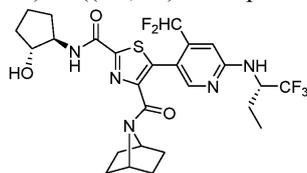
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 157, применяя транс-N-((1R*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 105) вместо N-((1R*,2R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{24}F_5N_5O_3S$ - 533,5; полученное m/z - 534,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,02 (м, 1H), 7,19-7,09 (м, 1H), 6,98-6,63 (м, 2H), 4,99-4,87 (м, 2H), 4,31-4,16 (м, 1H), 3,64-3,28 (м, 4H), 2,94-2,86 (м, 1H), 2,08-2,04 (м, 1H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,79-1,50 (м, 2H), 1,43-1,40 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 1,27-1,26 (м, 1H), 1,23-1,20 (дд, $J=6,3, 2,5$ Гц, 2H), 1,02-0,96 (м, 2H).

Пример 224. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)амино)-3-пиридил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)тиазол-2-карбоксамид



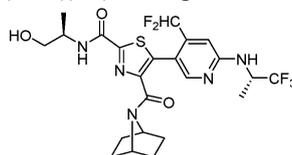
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1R,2R)-транс-2-аминоциклопентанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 4-((1R,4R)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 117) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 573,6; полученное m/z - 574,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12-8,04 (с, 1H), 7,29-7,27 (м, 1H), 6,89-6,62 (м, 2H), 4,99-4,90 (м, 2H), 4,71-4,64 (м, 1H), 4,23-4,14 (м, 2H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,81-3,78 (м, 1H), 2,31-2,05 (м, 2H), 1,92-1,71 (м, 5H), 1,70-1,69 (с, 1H), 1,65-1,59 (м, 1H), 1,49-1,39 (м, 7H).

Пример 225. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((1S)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)тиазол-2-карбоксамид



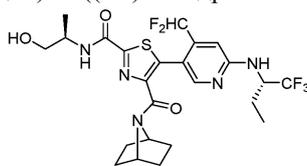
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1R,2R)-транс-2-аминоциклопентанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 99) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 587,6; полученное m/z - 588,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11-8,06 (с, 1H), 7,31-7,27 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,90-6,64 (м, 2H), 4,89-4,64 (м, 3H), 4,19-4,02 (м, 3H), 3,82-3,78 (м, 1H), 2,31-2,06 (м, 2H), 2,01-1,84 (м, 2H), 1,80-1,73 (м, 4H), 1,66-1,57 (м, 2H), 1,48-1,38 (м, 5H), 1,07-1,01 (м, 3H).

Пример 226. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)амино)-3-пиридил)-N-((1R)-2-гидрокси-1-метилэтил)тиазол-2-карбоксамид



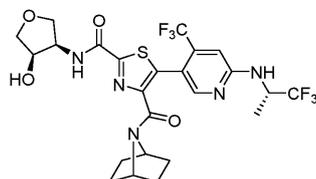
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 117) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}F_5N_5O_3S$ - 547,5; полученное m/z - 548,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11-8,05 (с, 1H), 7,38-7,32 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,88-6,62 (м, 2H), 5,01-4,90 (м, 2H), 4,70-4,64 (м, 1H), 4,31-4,21 (м, 2H), 1,63-1,53 (м, 2H), 3,83-3,65 (м, 2H), 2,56-2,46 (с, 1H), 1,81-1,72 (м, 2H), 1,48-1,43 (м, 4H), 1,43-1,39 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,35-1,30 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 227. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((1S)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-((1R)-2-гидрокси-1-метилэтил)тиазол-2-карбоксамид



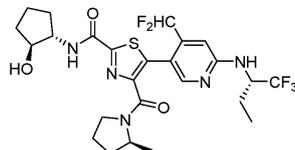
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 99) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 561,6; полученное m/z - 562,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,05 (с, 1H), 7,40-7,34 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,90-6,64 (м, 2H), 4,94-4,87 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,84-4,62 (м, 2H), 4,28-4,16 (м, 2H), 3,83-3,65 (м, 2H), 2,60-2,52 (с, 1H), 2,02-1,91 (м, 1H), 1,75-1,69 (м, 2H), 1,66-1,49 (м, 3H), 1,47-1,39 (м, 4H), 1,34-1,30 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,07-1,00 (м, 3H).

Пример 228. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-((3R*,4R*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



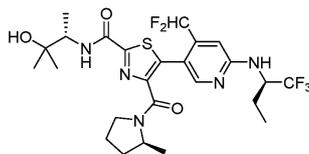
Во флакон для микроволновой обработки в атмосфере N_2 добавляли этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (178 мг, 0,33 ммоль, промежуточное соединение 116), цис-4-аминотетрагидро-3-фуранола HCl (244 мг, 1,66 ммоль), DIPEA (0,31 мл, 0,82 ммоль) и EtOH (1,58 мл), и реакционную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл). Слои разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×15 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 25% iPrOH + 0,3% iPrNH₂, 75% CO₂, энантиомер, элюирующийся вторым). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{25}F_6N_5O_4S$ - 593,5; полученное m/z - 594,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21-8,16 (с, 1H), 7,86-7,79 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,74-6,68 (с, 1H), 5,25-5,17 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,02-4,91 (м, 1H), 4,69-4,46 (м, 4H), 4,22-4,16 (м, 1H), 1,49-1,45 (м, 3H), 4,10-4,04 (м, 1H), 3,90-3,85 (м, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 1,86-1,61 (м, 5H), 1,42-1,38 (м, 3H), 1,22-1,20 (д, $J=6,1$ Гц, 1H).

Пример 229. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((1S)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-4-((2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1S,2S)-транс-2-аминоциклопентанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 575,6; полученное m/z - 576,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,01 (м, 1H), 7,30-7,20 (м, 1H), 7,02-6,66 (м, 2H), 4,95-4,72 (м, 2H), 4,27-4,15 (м, 2H), 4,08-4,01 (м, 1H), 3,87-3,80 (с, 1H), 3,61-3,29 (м, 2H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,12-2,03 (м, 2H), 2,02-1,82 (м, 4H), 1,81-1,75 (м, 2H), 1,66-1,50 (м, 3H), 1,23-1,20 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,07-1,02 (м, 3H), 1,01-0,98 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 230. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((1R)-1-(трифторметил)пропил)амино)-3-пиридил)-N-((1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил)-4-(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



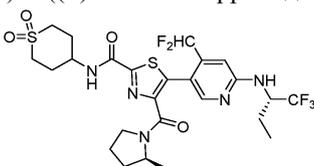
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 104: стадия В) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 577,6; полученное m/z - 578,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,00 (м, 1H), 7,43-7,35 (м, 1H), 7,01-6,67 (м, 2H), 4,91-4,83 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 4,28-4,08 (м, 2H), 3,63-3,37 (м, 2H), 2,02-1,85 (м, 3H), 1,83-1,73 (м, 1H), 1,66-1,50 (м, 2H), 1,32-1,28 (м, 9H), 1,27-1,23 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 1,23-1,18 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,10-1,07 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 1,07-1,02 (м, 3H).

Пример 231. 5-[4-(Дифторметил)-6-[[1(S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



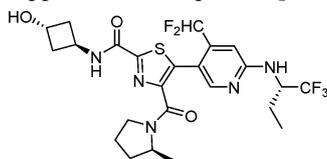
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1R,2R)-транс-2-аминоциклопентанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 575,6; полученное m/z - 576,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,02 (м, 1H), 7,29-7,22 (м, 1H), 7,00-6,66 (м, 2H), 4,94-4,72 (м, 2H), 4,25-4,14 (м, 2H), 4,08-4,01 (м, 1H), 3,89-3,79 (с, 1H), 3,61-3,30 (м, 2H), 2,32-2,24 (м, 1H), 2,11-2,06 (м, 1H), 2,01-1,84 (м, 4H), 1,81-1,75 (м, 2H), 1,65-1,51 (м, 3H), 1,28-1,24 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 1,23-1,20 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,07-1,02 (м, 3H), 1,02-1,00 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 232. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 4-аминотетрагидро-2H-тиопирана 1,1-диоксид вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_4S_2$ - 623,7; полученное m/z - 624,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,01 (м, 1H), 7,23-7,12 (м, 1H), 7,02-6,66 (м, 2H), 4,90-4,84 (м, 1H), 4,83-4,69 (м, 1H), 4,30-4,17 (м, 2H), 3,61-3,30 (м, 2H), 3,22-3,11 (м, 4H), 2,48-2,39 (м, 2H), 2,35-2,25 (м, 2H), 2,03-1,85 (м, 3H), 1,83-1,71 (м, 1H), 1,65-1,50 (м, 2H), 1,23-1,21 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,07-1,02 (м, 3H), 1,02-0,99 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 233. 5-[4-(Дифторметил)-6-[[1(S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-3-аминоциклобутанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбок-

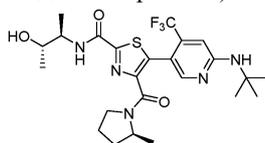
силат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 561,6; полученное m/z - 562,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,00 (м, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,01-6,66 (м, 2H), 4,91-4,85 (м, 1H), 4,84-4,70 (м, 1H), 4,70-4,56 (м, 2H), 4,26-4,17 (м, 1H), 3,60-3,31 (м, 2H), 2,50-2,39 (м, 4H), 2,17-2,09 (с, 1H), 2,04-1,84 (м, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,64-1,50 (м, 2H), 1,23-1,19 (м, 2H), 1,07-0,99 (м, 4H).

Пример 234. 5-[4-(Дифторметил)-6-[[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



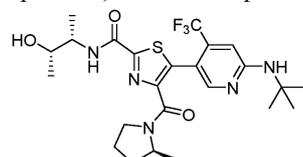
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-((S)-1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 549,6; полученное m/z - 550,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,02 (м, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,01-6,67 (м, 2H), 4,87-4,81 (м, 1H), 4,81-4,72 (м, 1H), 4,31-4,17 (м, 2H), 3,84-3,65 (м, 2H), 3,61-3,34 (м, 2H), 2,51-2,42 (м, 1H), 2,03-1,85 (м, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,65-1,50 (м, 2H), 1,35-1,31 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,23-1,20 (дд, $J=6,3, 4,3$ Гц, 2H), 1,08-1,01 (м, 4H).

Пример 235. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-((2R*,3S*)-3-гидроксибутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



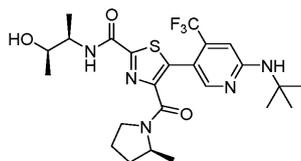
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 3-аминобутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 5% MeOH + 0,3% $iPrNH_2$, 95% CO_2) с последующей второй СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 8% смесь EtOH/ $iPrOH$ 50/50 об./об. + 0,3% $iPrNH_2$, 92% CO_2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 527,6; полученное m/z - 528,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19-8,16 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 6,64-6,60 (м, 1H), 4,87-4,83 (с, 1H), 4,23-4,14 (м, 2H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,61-3,35 (м, 2H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,47-1,44 (м, 9H), 1,91-1,85 (м, 1H), 1,77-1,71 (м, 1H), 1,54-1,51 (м, 1H), 1,28-1,26 (м, 3H), 1,25-1,23 (м, 5H), 1,22-1,20 (м, 1H), 1,12-1,09 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 236. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-((2S*,3S*)-3-гидроксибутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



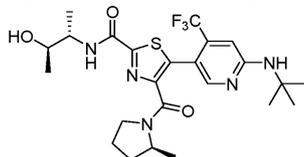
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 3-аминобутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 5% MeOH + 0,3% $iPrNH_2$, 95% CO_2) с последующей второй СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 8% смесь EtOH/ $iPrOH$ 50/50 об./об. + 0,3% $iPrNH_2$, 92% CO_2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 527,6; полученное m/z - 528,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22-8,13 (с, 1H), 7,38-7,30 (м, 1H), 6,68-6,58 (с, 1H), 4,93-4,81 (м, 1H), 4,30-4,06 (м, 2H), 3,92-3,84 (м, 1H), 3,61-3,36 (м, 2H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,46-1,45 (м, 9H), 1,92-1,84 (м, 1H), 1,80-1,69 (м, 1H), 1,54-1,50 (м, 1H), 1,34-1,32 (д, $J=6, 8$ Гц, 3H), 1,28-1,26 (м, 2H), 1,25-1,20 (м, 4H), 1,13-1,10 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 237. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-((2R*,3R*)-3-гидроксипутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



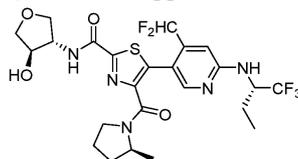
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 3-аминобутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 5% MeOH + 0,3% iPrNH₂, 95% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₃₂F₃N₅O₃S - 527,6; полученное m/z - 528,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,19-8,16 (с, 1H), 7,38-7,30 (м, 1H), 6,63-6,61 (м, 1H), 4,87-4,83 (с, 1H), 4,24-4,05 (м, 2H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,60-3,37 (м, 2H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,47-1,44 (м, 9H), 1,93-1,87 (м, 1H), 1,77-1,70 (м, 1H), 1,55-1,50 (м, 1H), 1,36-1,29 (д, J=6, 8 Гц, 3H), 1,27-1,23 (м, 5H), 1,14-1,09 (м, 1H), 1,10-1,04 (д, J=6,3 Гц, 1H).

Пример 238. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-((2S*,3R*)-3-гидроксипутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



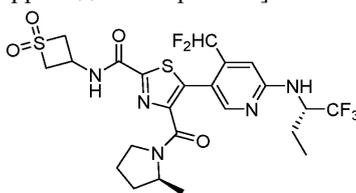
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 3-аминобутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 5% MeOH + 0,3% iPrNH₂, 95% CO₂). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₃₂F₃N₅O₃S - 527,6; полученное m/z - 528,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,19-8,16 (м, 1H), 7,40-7,31 (м, 1H), 6,64-6,61 (м, 1H), 4,87-4,83 (с, 1H), 4,25-4,14 (м, 2H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,76-3,36 (м, 3H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,47-1,44 (м, 9H), 1,92-1,85 (м, 1H), 1,79-1,69 (м, 1H), 1,53-1,51 (м, 1H), 1,28-1,26 (м, 3H), 1,25-1,23 (м, 4H), 1,12-1,09 (д, J=6,4 Гц, 1H), 1,09-1,06 (д, J=6,2 Гц, 1H).

Пример 239. 5-[4-(Дифторметил)-6-[[1(S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



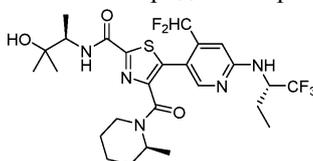
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₈F₅N₅O₄S - 577,6; полученное m/z - 578,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,09-8,01 (м, 1H), 7,37-7,27 (м, 1H), 7,03-6,67 (м, 2H), 4,93-4,85 (м, 1H), 4,82-4,71 (с, 1H), 4,47-4,36 (м, 2H), 4,30-4,09 (м, 3H), 3,89-3,74 (м, 2H), 3,62-3,29 (м, 3H), 2,04-1,88 (м, 3H), 1,81-1,52 (м, 3H), 1,24-1,21 (дд, J=6,3, 3,6 Гц, 2H), 1,08-1,02 (м, 3H), 1,00-0,97 (м, 1H).

Пример 240. 5-[4-(Дифторметил)-6-[[1(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



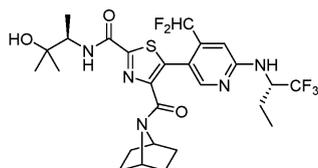
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя 3-аминотетан-1,1-диоксида HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}F_5N_5O_4S_2$ - 595,6; полученное m/z - 596,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,01 (м, 1H), 7,87-7,77 (м, 1H), 7,06-6,64 (м, 2H), 4,95-4,72 (м, 3H), 4,68-4,59 (м, 2H), 4,32-4,16 (м, 3H), 3,63-3,32 (м, 2H), 2,12-2,05 (м, 1H), 2,03-1,91 (м, 2H), 1,64-1,52 (м, 2H), 1,24-1,21 (м, 2H), 1,09-1,00 (м, 4H).

Пример 241. 5-[4-(Дифторметил)-6-[[1(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



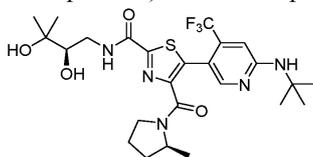
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 108: стадия В) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}F_5N_5O_3S$ - 591,6; полученное m/z - 592,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11-8,08 (с, 1H), 7,45-7,38 (м, 1H), 6,94-6,65 (м, 2H), 4,93-4,40 (м, 3H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,94-3,31 (м, 1H), 3,00-2,75 (м, 1H), 2,09-1,94 (м, 2H), 1,67-1,48 (м, 5H), 1,44-1,33 (м, 1H), 1,31-1,27 (м, 9H), 1,19-1,08 (м, 3H), 1,06-1,02 (м, 3H).

Пример 242. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[4-(дифторметил)-6-[[1(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 99) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 589,6; полученное m/z - 590,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,04 (с, 1H), 7,46-7,41 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,90-6,68 (м, 2H), 4,87-4,25 (м, 4H), 4,11-4,05 (м, 1H), 2,00-1,94 (м, 2H), 1,81-1,71 (м, 2H), 1,64-1,52 (м, 3H), 1,48-1,42 (м, 4H), 1,32-1,30 (с, 3H), 1,30-1,28 (м, 6H), 1,06-1,02 (м, 3H).

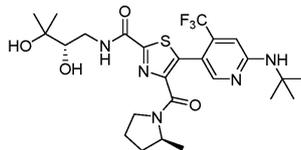
Пример 243. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-((R*)-2,3-дигидрокси-3-метилбутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 1-амино-3-метил-2,3-бутандиол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное

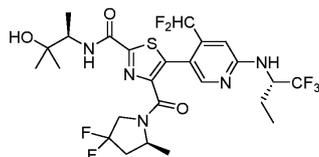
соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 20% iPrOH/EtOH 50/50 об./об. + 0,5% iPrNH₂, 80% CO₂, энантиомер, элюируемый вторым). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₄F₃N₅O₄S - 557,6; полученное m/z - 558,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,19-8,15 (м, 1H), 7,72-7,63 (м, 1H), 6,64-6,60 (м, 1H), 4,89-4,84 (с, 1H), 4,30-4,17 (м, 1H), 3,87-3,81 (м, 1H), 3,64-3,59 (м, 1H), 3,46-3,35 (м, 2H), 1,46-1,44 (м, 9H), 3,13-3,04 (м, 1H), 2,10-1,96 (м, 2H), 1,94-1,72 (м, 2H), 1,55-1,49 (м, 1H), 1,33-1,30 (с, 3H), 1,28-1,26 (с, 3H), 1,23-1,19 (м, 3H), 1,11-1,08 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 244. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-((S*)-2,3-дигидрокси-3-метилбутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



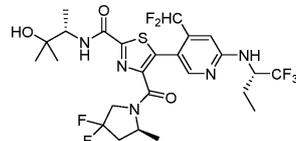
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано в примере 243. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 20% iPrOH/EtOH 50/50 об./об.+0,5% iPrNH₂, 80% CO₂, энантиомер, элюируемый первым). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₄F₃N₅O₄S - 557,6; полученное m/z - 558,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,18-8,15 (м, 1H), 7,74-7,63 (м, 1H), 6,66-6,59 (м, 1H), 4,92-4,84 (с, 1H), 1,47-1,44 (м, 9H), 4,37-4,17 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,65-3,60 (м, 1H), 3,51-3,46 (м, 1H), 3,42-3,32 (м, 2H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,95-1,87 (м, 1H), 1,77-1,70 (м, 1H), 1,64-1,50 (м, 2H), 1,32-1,29 (с, 3H), 1,27-1,26 (с, 3H), 1,24-1,20 (м, 3H), 1,10-1,06 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 245. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]тиазол-2-карбоксамид



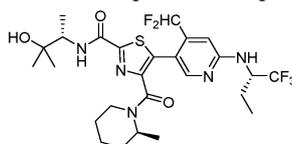
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 109: стадия В) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₀F₇N₅O₃S - 613,6; полученное m/z - 614,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07-8,00 (м, 1H), 7,42-7,34 (м, 1H), 6,94-6,56 (м, 2H), 4,88-4,46 (м, 3H), 4,11-3,77 (м, 3H), 2,66-2,47 (м, 1H), 2,21-2,05 (м, 1H), 2,02-1,94 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 1H), 1,65-1,56 (м, 1H), 1,38-1,34 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,33-1,29 (м, 9H), 1,27-1,25 (м, 1H), 1,08-1,02 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 246. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]тиазол-2-карбоксамид



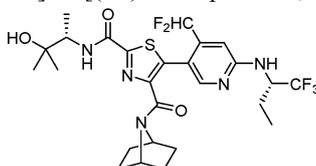
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 109: стадия В) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₀F₇N₅O₃S - 613,6; полученное m/z - 614,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07-8,01 (м, 1H), 7,39-7,33 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,94-6,56 (м, 2H), 4,84-4,47 (м, 3H), 4,11-3,79 (м, 3H), 2,64-2,48 (м, 1H), 2,21-2,05 (м, 1H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,90-1,79 (м, 1H), 1,38-1,34 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,33-1,30 (м, 9H), 1,30-1,26 (м, 2H), 1,08-1,02 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 247. 5-[4-(Дифторметил)-6-[[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]-4-[(2S)-2-метилпиперидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



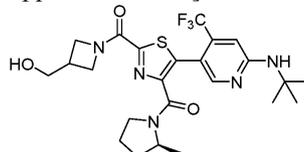
Указанное в заголовке соединение получают так, как описано в примере 148, применяя (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 108: стадия В) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}F_5N_5O_3S$ - 591,6; полученное m/z - 592,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12-8,07 (с, 1H), 7,47-7,40 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,98-6,60 (м, 2H), 4,94-4,40 (м, 3H), 4,12-4,05 (м, 1H), 3,94-3,31 (м, 1H), 2,99-2,74 (м, 1H), 2,12-2,05 (м, 1H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,68-1,39 (м, 6H), 1,31-1,27 (м, 9H), 1,21-1,18 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,12-1,01 (м, 5H).

Пример 248. 4-(1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[4-(дифторметил)-6-[[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]тиазол-2-карбоксамид



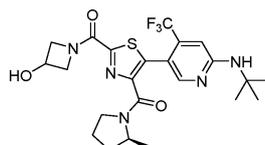
Указанное в заголовке соединение получают так, как описано в примере 148, применяя (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 99) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 589,6; полученное m/z - 590,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,05 (с, 1H), 7,48-7,42 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,95-6,64 (м, 2H), 4,92-4,66 (м, 3H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 2,03-1,92 (м, 2H), 1,83-1,73 (м, 2H), 1,67-1,51 (м, 3H), 1,49-1,42 (м, 4H), 1,32-1,28 (м, 9H), 1,07-1,01 (м, 3H).

Пример 249. [5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-2-[3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбонил]тиазол-4-ил]-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метанон



Указанное в заголовке соединение получают так, как описано в примере 148, применяя азетидин-3-илметанол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_3N_5O_3S$ - 525,6; полученное m/z - 526,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18-8,12 (м, 1H), 6,64-6,59 (м, 1H), 4,94-4,86 (с, 1H), 4,83-4,70 (м, 1H), 4,54-4,45 (м, 1H), 4,34-4,14 (м, 2H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,89-3,83 (м, 2H), 3,61-3,44 (м, 2H), 2,99-2,89 (м, 1H), 2,11-2,02 (м, 2H), 1,95-1,73 (м, 2H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,47-1,43 (с, 9H), 1,24-1,21 (м, 2H), 1,09-0,89 (м, 1H).

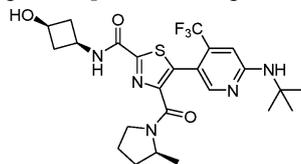
Пример 250. [5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-2-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)тиазол-4-ил]-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метанон



Указанное в заголовке соединение получают так, как описано в примере 149, применяя 3-гидроксиазетидина HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}F_3N_5O_3S$ - 511,6; полученное m/z - 512,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17-8,11 (м, 1H), 6,65-6,59 (м, 1H), 4,99-4,85

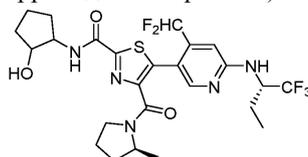
(м, 2H), 4,79-4,69 (м, 1H), 4,55-4,43 (м, 2H), 4,23-4,14 (м, 1H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,61-3,43 (м, 2H), 3,34-3,24 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,97-1,74 (м, 2H), 1,61-1,48 (м, 1H), 1,48-1,41 (с, 9H), 1,24-1,20 (дд, J=6,3, 3,5 Гц, 2H), 1,08-0,90 (дд, J=8,5, 6,5 Гц, 1H).

Пример 251. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-((1s,3R)-3-гидроксициклобутил)-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



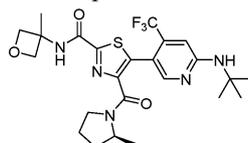
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя цис-3-аминоциклобутанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_3N_5O_3S$ - 525,6; полученное m/z - 526,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20-8,13 (м, 1H), 7,42-7,28 (м, 1H), 6,66-6,61 (м, 1H), 4,98-4,91 (м, 1H), 4,24-4,09 (м, 3H), 3,63-3,32 (м, 2H), 2,95-2,84 (м, 2H), 1,47-1,41 (м, 9H), 2,52-2,45 (м, 1H), 2,09-2,05 (м, 1H), 2,04-2,00 (м, 1H), 1,94-1,70 (м, 3H), 1,57-1,48 (м, 1H), 1,25-1,22 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,10-1,03 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 252. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(цис-2-гидроксициклопентил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



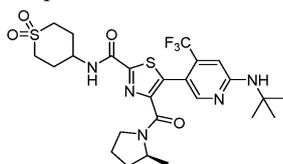
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя цис-2-амино-циклопентанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 575,6; полученное m/z - 576,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09-8,00 (м, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,04-6,63 (м, 2H), 4,88-4,70 (м, 2H), 4,39-4,17 (м, 3H), 3,61-3,35 (м, 2H), 2,19-2,06 (м, 2H), 2,01-1,89 (м, 4H), 1,80-1,49 (м, 7H), 1,23-1,19 (м, 2H), 1,09-1,02 (м, 4H).

Пример 253. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-(3-метилоксетан-3-ил)-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



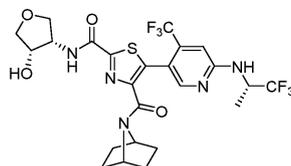
Во флакон для микроволновой обработки в атмосфере N₂ добавляли этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (100 мг, 0,21 ммоль, промежуточное соединение 107), 3-метил-3-оксетанамина (47,4 мкл, 1,03 ммоль) и EtOH (0,98 мл), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 21 ч. Добавляли дополнительную аликвоту 3-метил-3-оксетанамина (95 мкл, 2,06 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Добавляли дополнительную аликвоту 3-метил-3-оксетанамина (95 мкл, 2,06 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором NH₄Cl (20 мл). Слои разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×15 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_3N_5O_3S$ - 525,6; полученное m/z - 526,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,19-8,11 (с, 1H), 7,55-7,43 (м, 1H), 6,65-6,59 (м, 1H), 5,06-4,97 (м, 1H), 4,95-4,88 (м, 2H), 4,58-4,51 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,24-4,13 (м, 1H), 3,60-3,31 (м, 2H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,93-1,82 (м, 2H), 1,77-1,70 (м, 3H), 1,56-1,45 (м, 1H), 1,45-1,41 (с, 9H), 1,22-1,19 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,07-1,02 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 254. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-(1,1-диоксотиаан-4-ил)-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



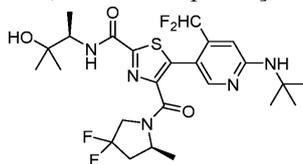
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 4-аминотетрагидро-2H-тиопирана 1,1-диоксид вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_3N_5O_4S_2$ - 587,7; полученное m/z - 588,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15-8,06 (с, 1H), 7,41-7,33 (м, 1H), 6,66-6,58 (с, 1H), 5,12-5,05 (с, 1H), 4,29-4,11 (м, 2H), 3,60-3,27 (м, 2H), 3,18-3,08 (м, 4H), 2,44-2,34 (м, 2H), 2,32-2,19 (м, 2H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,91-1,65 (м, 2H), 1,54-1,45 (м, 1H), 1,44-1,38 (с, 9H), 1,21-1,18 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,06-1,00 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 255. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-((3S*,4S*)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



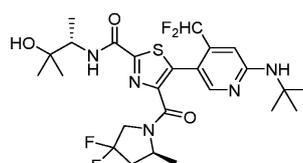
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано в примере 228. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 25% *i*PrOH + 0,3% *i*PrNH₂, 75% CO₂, энантиомер, элюирующийся первым). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{25}F_6N_5O_4S$ - 593,5; полученное m/z - 594,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23-8,19 (с, 1H), 7,82-7,77 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,76-6,72 (с, 1H), 4,99-4,89 (м, 2H), 4,69-4,45 (м, 4H), 4,23-4,17 (м, 1H), 4,11-4,05 (дд, $J=10,3, 4,4$ Гц, 1H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,77-3,71 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 1H), 1,82-1,65 (м, 4H), 1,49-1,40 (м, 7H).

Пример 256. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-4-[(2S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 110) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}F_4N_5O_3S$ - 559,6; полученное m/z - 560,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03-7,97 (м, 1H), 7,41-7,34 (м, 1H), 6,90-6,53 (м, 2H), 4,90-4,84 (с, 1H), 4,71-4,47 (м, 1H), 4,11-3,81 (м, 3H), 1,48-1,44 (м, 9H), 2,65-2,46 (м, 1H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 1H), 1,38-1,34 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,33-1,29 (м, 9H).

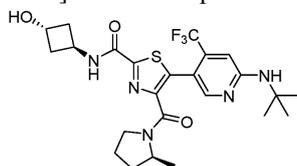
Пример 257. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-4-[(2S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 110) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для

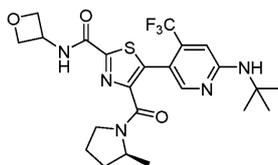
$C_{25}H_{33}F_4N_5O_3S$ - 559,6; полученное m/z - 560,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03-7,98 (м, 1H), 7,40-7,32 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,90-6,53 (м, 2H), 4,90-4,84 (с, 1H), 4,62-4,46 (м, 1H), 4,11-3,77 (м, 3H), 1,70-1,60 (м, 1H), 2,62-2,47 (м, 1H), 2,19-2,05 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,48-1,43 (с, 9H), 1,38-1,34 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,32-1,28 (м, 9H).

Пример 258. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутан-1-карбонил)-4-[(2*S*)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-3-аминоциклобутанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_3N_5O_3S$ - 525,6; полученное m/z - 526,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20-8,14 (с, 1H), 7,38-7,28 (м, 1H), 6,65-6,60 (м, 1H), 4,96-4,91 (м, 1H), 4,71-4,55 (м, 2H), 4,24-4,10 (м, 1H), 3,64-3,33 (м, 2H), 2,51-2,39 (м, 4H), 2,18-2,13 (м, 1H), 2,10-1,70 (м, 3H), 1,57-1,49 (м, 1H), 1,47-1,42 (с, 9H), 1,25-1,22 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,09-1,03 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 259. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-4-[(2*S*)-2-метилпирролидин-1-карбонил]-N-(оксетан-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



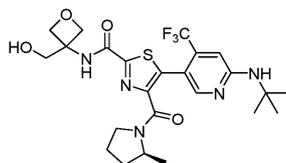
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 3-оксетанамин вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}F_3N_5O_3S$ - 511,6; полученное m/z - 512,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20-8,15 (с, 1H), 7,76-7,62 (м, 1H), 6,66-6,59 (м, 1H), 5,30-5,20 (м, 1H), 5,04-4,97 (м, 2H), 4,94-4,87 (с, 1H), 4,71-4,64 (м, 2H), 4,26-4,16 (м, 1H), 3,65-3,32 (м, 2H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,96-1,72 (м, 2H), 1,58-1,48 (м, 1H), 1,47-1,43 (с, 9H), 1,26-1,24 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,10-1,04 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 260. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-[(2*S*)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



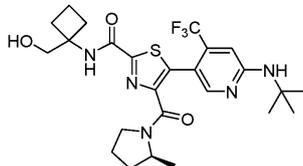
Во флакон для микроволновой обработки в атмосфере N_2 добавляли этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (100 мг, 0,21 ммоль, промежуточное соединение 107), 3-аминотиетана 1,1-диоксида HCl (171 мг, 1,03 ммоль), DIPEA (196 мкл, 1,14 ммоль) и EtOH (0,98 мл), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительную аликвоту DIPEA (500 мкл, 2,91 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Добавляли дополнительную аликвоту 3-аминотиетана 1,1-диоксида HCl (171 мг, 1,03 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл). Слои разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×15 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ и очищали при помощи FCC (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}F_3N_5O_4S_2$ - 559,6; полученное m/z - 560,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19-8,12 (с, 1H), 7,99-7,91 (м, 1H), 6,67-6,60 (м, 1H), 4,95-4,91 (с, 1H), 4,91-4,83 (м, 1H), 4,65-4,54 (м, 2H), 4,25-4,15 (м, 3H), 3,66-3,31 (м, 2H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,96-1,71 (м, 2H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,49-1,43 (с, 9H), 1,26-1,24 (м, 2H), 1,11-1,05 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 261. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-[3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



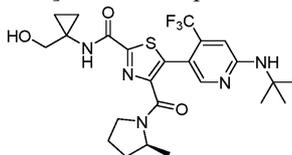
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (3-аминооксетан-3-ил)метанол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_3N_5O_4S$ - 541,6; полученное m/z - 542,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17-8,14 (с, 1H), 7,84-7,74 (м, 1H), 6,65-6,61 (м, 1H), 4,98-4,93 (с, 1H), 4,91-4,85 (м, 2H), 4,69-4,65 (м, 2H), 4,22-4,14 (м, 3H), 1,77-1,73 (м, 1H), 3,57-3,20 (м, 3H), 2,10-2,04 (м, 1H), 1,91-1,85 (м, 1H), 1,56-1,47 (м, 1H), 1,47-1,44 (с, 9H), 1,24-1,21 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,09-1,05 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 262. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-[1-(гидроксиметил)циклобутил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



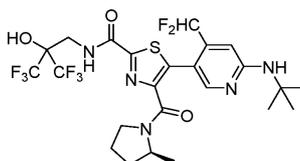
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (1-аминоциклобутил)метанол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 539,6; полученное m/z - 540,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20-8,14 (с, 1H), 7,56-7,47 (м, 1H), 6,65-6,59 (м, 1H), 4,97-4,90 (с, 1H), 4,24-4,16 (м, 1H), 3,94-3,89 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,62-3,34 (м, 3H), 2,37-2,30 (м, 4H), 2,03-1,98 (м, 1H), 1,94-1,86 (м, 2H), 1,78-1,71 (м, 1H), 1,57-1,49 (м, 1H), 1,47-1,44 (с, 9H), 1,24-1,22 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,12-1,07 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 263. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 1-аминоциклопропанметанол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_3N_5O_3S$ - 525,6; полученное m/z - 526,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18-8,14 (с, 1H), 7,70-7,58 (м, 1H), 6,66-6,61 (м, 1H), 4,97-4,91 (с, 1H), 4,23-4,15 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 2H), 3,60-3,32 (м, 3H), 2,09-2,05 (м, 1H), 1,93-1,85 (м, 1H), 1,77-1,73 (м, 1H), 1,55-1,48 (м, 1H), 1,47-1,44 (с, 9H), 1,24-1,21 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,06-1,03 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 1,03-1,00 (с, 4H).

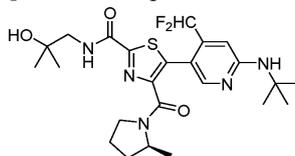
Пример 264. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]-N-[3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 111) вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{27}F_8N_5O_3S$ - 617,6; полученное m/z - 618,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04-7,96 (м, 1H), 7,84-7,72 (м, 1H), 6,93-6,49 (м, 3H), 4,94-4,87 (с, 1H), 4,26-

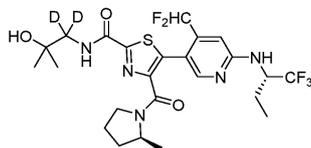
4,15 (м, 1H), 4,09-3,99 (м, 2H), 1,47-1,44 (м, 9H), 3,61-3,28 (м, 2H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,97-1,73 (м, 2H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,24-1,21 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,02-0,99 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 265. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



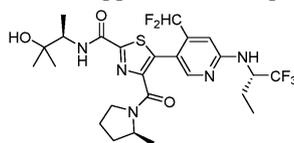
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(трет-бутил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 59) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 509,6; полученное m/z - 510,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,05-7,98 (м, 1H), 7,66-7,54 (м, 1H), 7,00-6,61 (м, 2H), 4,89 (с, 1H), 4,30-4,18 (м, 1H), 3,60-3,32 (м, 4H), 2,97-2,87 (м, 1H), 1,47-1,44 (м, 9H), 2,36-2,22 (м, 1H), 1,93-1,85 (м, 1H), 1,79-1,49 (м, 2H), 1,31 (с, 6H), 1,23 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,02 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 266. N-(1,1-Дидейтерио-2-гидрокси-2-метилпропил)-5-[4-(дифторметил)-6-[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



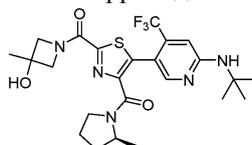
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя 1-амино-2-метилпропан-1,1-d₂-2-ола HCl (промежуточное соединение 76: стадия C) вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-(((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}D_2F_5N_5O_3S$ - 565,6; полученное m/z - 566,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10-8,00 (м, 1H), 7,61-7,50 (м, 1H), 7,04-6,64 (м, 2H), 4,91-4,70 (м, 2H), 4,39-4,16 (м, 1H), 3,60-3,38 (м, 2H), 2,14-2,05 (м, 1H), 2,03-1,84 (м, 3H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,66-1,51 (м, 2H), 1,31 (с, 6H), 1,23-1,20 (м, 2H), 1,08-1,02 (м, 4H).

Пример 267. 5-[4-(Дифторметил)-6-[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-(((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 577,6; полученное m/z - 578,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09-8,01 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,04-6,65 (м, 2H), 4,85-4,71 (м, 2H), 4,38-4,16 (м, 1H), 4,12-4,06 (м, 1H), 3,64-3,35 (м, 2H), 2,04-1,87 (м, 4H), 1,82-1,72 (м, 1H), 1,64-1,48 (м, 2H), 1,32-1,28 (м, 9H), 1,23-1,20 (м, 2H), 1,08-1,02 (м, 4H).

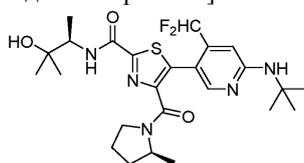
Пример 268. [5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбонил)тиазол-4-ил]-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метанол



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_3N_5O_3S$ - 525,6;

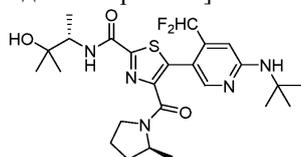
полученное m/z - 526,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18-8,12 (м, 1H), 6,64-6,60 (м, 1H), 4,97-4,90 (м, 1H), 4,65-4,52 (м, 2H), 4,22-4,09 (м, 3H), 3,61-3,42 (м, 2H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,11-2,04 (м, 1H), 1,97-1,72 (м, 2H), 1,61-1,57 (м, 3H), 1,57-1,50 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,24-1,20 (м, 2H), 1,09-1,00 (м, 1H).

Пример 269. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



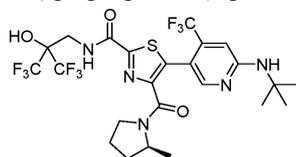
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 523,6; полученное m/z - 524,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06-7,97 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 1H), 7,01-6,60 (м, 2H), 4,87 (с, 1H), 4,31-4,17 (м, 1H), 4,10-4,03 (м, 1H), 3,64-3,29 (м, 2H), 2,11-2,05 (м, 1H), 2,02-1,85 (м, 2H), 1,80-1,73 (м, 1H), 1,58-1,49 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,31-1,27 (м, 9H), 1,24-1,21 (м, 2H), 1,04 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 270. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



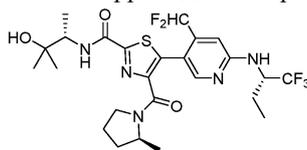
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 523,6; полученное m/z - 524,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05-7,98 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 1H), 7,00-6,60 (м, 2H), 4,87 (с, 1H), 4,27-4,17 (м, 1H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,63-3,32 (м, 2H), 1,47-1,44 (м, 9H), 2,09-2,05 (м, 1H), 2,00-1,84 (м, 2H), 1,79-1,72 (м, 1H), 1,57-1,49 (м, 1H), 1,31-1,28 (м, 9H), 1,22 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,05 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 271. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]-N-[3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропил]тиазол-2-карбоксамид



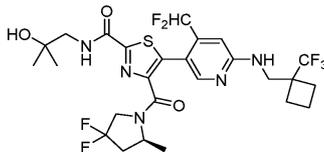
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (промежуточное соединение 111) вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{26}F_9N_5O_3S$ - 635,5; полученное m/z - 636,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15-8,11 (м, 1H), 7,90-7,81 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,24-4,16 (м, 1H), 1,48-1,44 (м, 9H), 4,08-3,95 (м, 2H), 3,61-3,29 (м, 2H), 1,94-1,71 (м, 2H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,28-1,23 (м, 3H), 1,08 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 272. 5-[4-(Дифторметил)-6-[[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



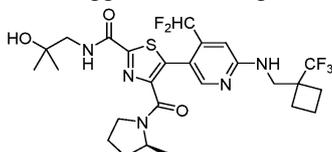
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-(((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 577,6; полученное m/z - 578,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,00 (м, 1H), 7,45-7,34 (м, 1H), 7,04-6,64 (м, 2H), 4,88-4,71 (м, 2H), 4,30-4,06 (м, 2H), 3,64-3,34 (м, 2H), 2,04-1,84 (м, 4H), 1,83-1,71 (м, 1H), 1,64-1,50 (м, 2H), 1,33-1,27 (м, 9H), 1,24-1,19 (м, 2H), 1,10-1,01 (м, 4H).

Пример 273. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[[1-(трифторметил)циклобутил]метиламино]-3-пиридил]-N-(2-гидрокси-2-метил-пропил)тиазол-2-карбоксамид



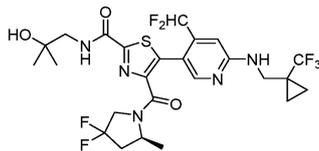
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-((1-(трифторметил)циклобутил)метил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 112) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{30}F_7N_5O_3S$ - 625,6; полученное m/z - 626,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07-8,02 (м, 1H), 7,58-7,47 (м, 1H), 6,93-6,53 (м, 2H), 5,04-4,93 (м, 1H), 4,77-4,45 (м, 1H), 4,14-3,86 (м, 2H), 3,86-3,80 (м, 2H), 3,58-3,41 (м, 2H), 2,64-2,48 (м, 1H), 2,40-2,29 (м, 2H), 2,15-1,96 (м, 6H), 1,36 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,35-1,31 (м, 6H), 1,23 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 274. 5-[4-(Дифторметил)-6-[[1-(трифторметил)циклобутил]метиламино]-3-пиридил]-N-(2-гидрокси-2-метил-пропил)-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



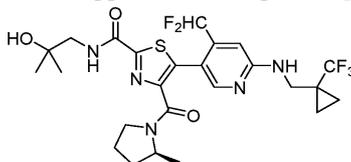
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-((1-(трифторметил)циклобутил)метил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 112) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 589,6; полученное m/z - 590,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,01 (м, 1H), 7,62-7,51 (м, 1H), 7,03-6,62 (м, 2H), 5,01-4,93 (м, 1H), 4,37-4,17 (м, 1H), 3,87-3,80 (м, 2H), 3,61-3,37 (м, 4H), 2,39-2,27 (м, 2H), 2,08-2,06 (м, 1H), 2,04-1,95 (м, 4H), 1,94-1,72 (м, 2H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,23 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,04 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 275. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[[1-(трифторметил)циклопропил]метиламино]-3-пиридил]-N-(2-гидрокси-2-метил-пропил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 113) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_7N_5O_3S$ - 611,6; полученное m/z - 612,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (с, 1H), 7,55-7,45 (м, 1H), 6,88-6,55 (м, 2H), 5,11-5,05 (м, 1H), 4,74-4,46 (м, 1H), 4,11-3,80 (м, 2H), 3,68 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,56-3,40 (м, 2H), 2,65-2,48 (м, 1H), 2,19-2,06 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,36 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,34-1,31 (м, 6H), 1,23 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,09-1,03 (м, 2H), 0,90-0,84 (м, 2H).

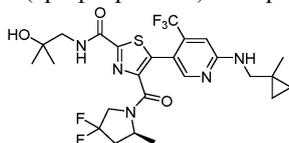
Пример 276. 5-[4-(Дифторметил)-6-[[1-(трифторметил)циклопропил]метиламино]-3-пиридил]-N-(2-гидрокси-2-метил-пропил)-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 113) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 575,6; полученное m/z - 576,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05-

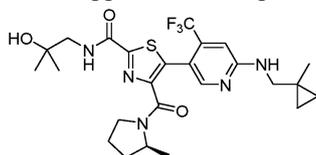
7,98 (м, 1H), 7,60-7,50 (м, 1H), 6,98-6,65 (м, 2H), 5,09-5,02 (м, 1H), 4,36-4,16 (м, 1H), 3,71-3,65 (м, 2H), 3,58-3,37 (м, 4H), 2,04-2,00 (м, 1H), 1,95-1,74 (м, 2H), 1,58-1,51 (м, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,23 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,08-1,01 (м, 3H), 0,89-0,84 (м, 2H).

Пример 277. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-[6-[(1-метилциклопропил)метиламино]-4-(трифторметил)-3-пиридил]тиазол-2-карбоксамид



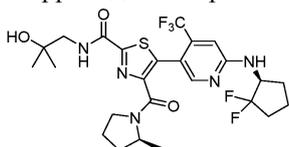
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-((1-метилциклопропил)метил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 114) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 67) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 575,6; полученное m/z - 576,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (с, 1H), 7,56-7,45 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,13-5,05 (м, 1H), 4,75-4,43 (м, 1H), 4,14-3,75 (м, 2H), 3,56-3,42 (м, 2H), 3,20 (д, J=5,0 Гц, 2H), 2,62-2,48 (м, 1H), 2,19-2,01 (м, 1H), 1,98-1,83 (м, 1H), 1,36 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,34-1,31 (м, 6H), 1,31-1,27 (м, 1H), 1,16 (с, 3H), 0,51-0,47 (м, 2H), 0,42-0,38 (м, 2H).

Пример 278. N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-5-[6-[(1-метилциклопропил)метиламино]-4-(трифторметил)-3-пиридил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



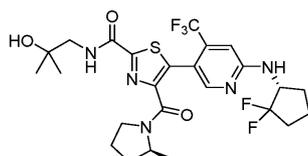
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-((1-метилциклопропил)метил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 114) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 539,6; полученное m/z - 540,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (с, 1H), 7,62-7,53 (м, 1H), 6,66-6,59 (м, 1H), 5,17-5,05 (м, 1H), 4,36-4,14 (м, 1H), 3,61-3,40 (м, 4H), 3,24-3,15 (м, 2H), 2,11-1,86 (м, 3H), 1,80-1,69 (м, 1H), 1,58-1,49 (м, 1H), 1,34-1,28 (м, 6H), 1,25-1,23 (м, 2H), 1,16 (с, 3H), 1,13-1,09 (м, 1H), 0,51-0,46 (м, 2H), 0,41-0,35 (м, 2H).

Пример 279. 5-(6-(((S*)-2,2-Дифторциклопентил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(2,2-дифторциклопентил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 64: стадия В) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 15% $EtOH/iPrOH$ 50/50 об./об. + 0,3% $iPrNH_2$, 85% CO_2 , энантиомер, элюируемый вторым). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 575,6; полученное m/z - 576,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (с, 1H), 7,59-7,49 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,22-5,08 (м, 1H), 4,58-4,45 (м, 1H), 4,38-4,17 (м, 1H), 3,55-3,41 (м, 4H), 2,09-2,02 (м, 1H), 2,40-2,32 (м, 1H), 2,28-2,16 (м, 2H), 1,91-1,72 (м, 4H), 1,66-1,55 (м, 3H), 1,32 (с, 6H), 1,24 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,21-1,13 (м, 1H).

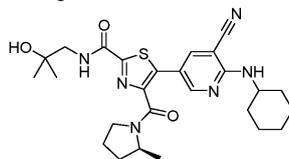
Пример 280. 5-(6-(((R*)-2,2-Дифторциклопентил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано в примере 279. Первый диастереомер выделяли при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 15% $EtOH/iPrOH$ 50/50 об./об.+0,3% $iPrNH_2$, 85% CO_2 , энантиомер, элюируемый первым). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 575,6; полученное m/z - 576,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (с, 1H), 7,61-7,51 (м, 1H), 6,76-6,70 (м, 1H), 5,19-5,10 (м, 1H), 4,63-4,50 (м, 1H), 4,38-4,15 (м,

1H), 3,58-3,39 (м, 4H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,28-2,13 (м, 2H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,94-1,72 (м, 4H), 1,61-1,52 (м, 3H), 1,33-1,30 (м, 6H), 1,25 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,22-1,09 (м, 1H).

Пример 281. 5-[5-Циано-6-(циклогексиламино)-3-пиридил]-N-(2-гидрокси-2-метил-пропил)-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



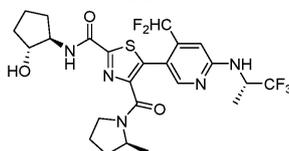
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-2-(циклогексиламино)никотинонитрил (промежуточное соединение 9) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}N_6O_3S$ - 510,7; полученное m/z - 511,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,92-7,88 (м, 1H), 7,63-7,54 (м, 1H), 5,29-5,23 (м, 1H), 4,39-3,96 (м, 2H), 3,72-3,21 (м, 4H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,12-2,06 (м, 1H), 2,03-1,98 (м, 1H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,82-1,75 (м, 3H), 1,70-1,65 (м, 1H), 1,64-1,57 (м, 1H), 1,47-1,38 (м, 2H), 1,35 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,31-1,29 (м, 6H), 1,28-1,25 (м, 2H), 0,93 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 282. N-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(трифторметил)-6-[[1R]-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]тиазол-2-карбоксамид



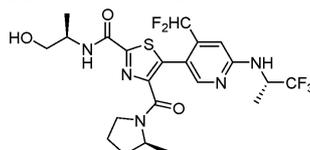
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 77, применяя (R)-5-бром-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 115) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}F_6N_5O_3S$ - 581,6; полученное m/z - 582,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24-8,19 (м, 1H), 7,62-7,52 (м, 1H), 6,79-6,74 (м, 1H), 4,92-4,84 (м, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,40-4,16 (м, 1H), 3,59-3,43 (м, 4H), 2,07-1,90 (м, 4H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,67-1,63 (м, 1H), 1,58-1,51 (м, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,15 (д, J=6,4 Гц, 1H), 1,08-1,01 (м, 3H).

Пример 283. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (1R,2R)-транс-2-аминоциклопентанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 561,2; полученное m/z - 562,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12-8,04 (м, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,00-6,66 (м, 2H), 5,00-4,89 (м, 1H), 4,83-4,76 (м, 1H), 4,27-4,13 (м, 2H), 4,08-4,01 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 1H), 3,62-3,31 (м, 2H), 2,32-2,24 (м, 1H), 2,15-1,69 (м, 7H), 1,67-1,50 (м, 2H), 1,42 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,25-1,00 (м, 3H).

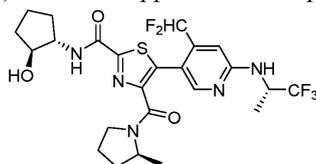
Пример 284. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}F_5N_5O_3S$ - 535,2; полученное m/z - 536,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11-8,03 (м, 1H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,00-6,65 (м, 2H), 5,00-4,89 (м, 1H), 4,83-4,76 (м, 1H), 4,33-4,17 (м, 2H), 3,84-3,77 (м, 1H), 3,73-3,66 (м, 1H), 3,62-3,34 (м, 2H), 2,28-2,23 (м, 1H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,97-1,86

(м, 1H), 1,82-1,62 (м, 1H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,42 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,34 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,24-1,02 (м, 3H).

Пример 285. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимид



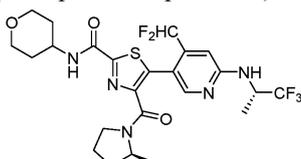
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (1S,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₈F₅N₅O₃S - 561,2; полученное m/z - 562,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,12-8,04 (м, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,01-6,66 (м, 2H), 5,00-4,89 (м, 1H), 4,82-4,75 (м, 1H), 4,27-4,13 (м, 2H), 4,08-4,01 (м, 1H), 3,76 (д, J=2,1 Гц, 1H), 3,62-3,31 (м, 2H), 2,34-2,24 (м, 1H), 2,15-1,70 (м, 7H), 1,68-1,50 (м, 2H), 1,42 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,24-0,99 (м, 3H).

Пример 286. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил-1,1-d₂)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимид



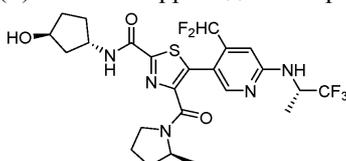
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и 1-амино-2-метилпропан-1,1-d₂-2-ола HCl (промежуточное соединение 76: стадия C) вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₂₆D₂F₅N₅O₃S - 551,2; полученное m/z - 552,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,13-8,02 (м, 1H), 7,57-7,49 (м, 1H), 7,02-6,66 (м, 2H), 5,00-4,88 (м, 1H), 4,82-4,74 (м, 1H), 4,41-4,16 (м, 1H), 3,65-3,35 (м, 2H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,97-1,73 (м, 3H), 1,70-1,51 (м, 1H), 1,42 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,33-1,30 (м, 6H), 1,25-1,03 (м, 3H).

Пример 287. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиазол-2-карбоксаимид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и тетрагидро-2H-пиран-4-амин вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₈F₅N₅O₃S - 561,2; полученное m/z - 562,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,11-8,03 (м, 1H), 7,10-6,98 (м, 1H), 6,91-6,66 (м, 2H), 5,01-4,89 (м, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,29-4,13 (м, 2H), 4,02 (д, J=11,9 Гц, 2H), 3,63-3,32 (м, 4H), 2,10-1,98 (м, 3H), 1,96-1,71 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 2H), 1,58-1,50 (м, 1H), 1,44-1,39 (м, 3H), 1,24-1,01 (м, 3H).

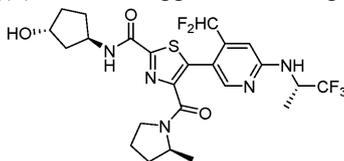
Пример 288. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (1S,3S)-3-

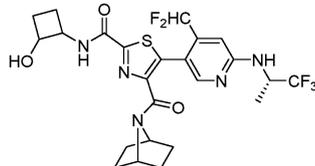
аминоциклопентан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 561,2; полученное m/z - 562,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12-8,02 (м, 1H), 7,15-6,62 (м, 3H), 5,01-4,88 (м, 1H), 4,85-4,79 (м, 1H), 4,70-4,58 (м, 1H), 4,55-4,46 (м, 1H), 4,29-4,15 (м, 1H), 3,61-3,29 (м, 2H), 2,44-2,32 (м, 1H), 2,25-1,53 (м, 9H), 1,51-1,48 (м, 1H), 1,42 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,24-0,98 (м, 3H).

Пример 289. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



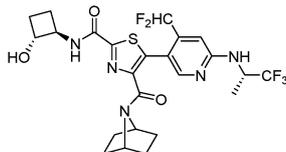
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (1R,3R)-3-аминоциклопентан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 561,2; полученное m/z - 562,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13-8,00 (м, 1H), 7,15-6,61 (м, 3H), 5,01-4,90 (м, 1H), 4,90-4,80 (м, 1H), 4,70-4,58 (м, 1H), 4,54-4,46 (м, 1H), 4,28-4,15 (м, 1H), 3,60-3,30 (м, 2H), 2,43-2,32 (м, 1H), 2,25-1,48 (м, 10H), 1,42 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,25-0,98 (м, 3H).

Пример 290. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(транс-2-гидроксициклобутил)тиазол-2-карбоксамид



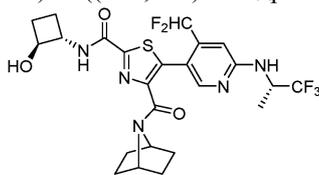
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-2-аминоциклобутанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 117) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{26}F_5N_5O_3S$ - 559,2; полученное m/z - 560,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09 (с, 1H), 7,37 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,89-6,64 (м, 2H), 4,99-4,89 (м, 1H), 4,74 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,71-4,64 (м, 1H), 4,25-4,02 (м, 3H), 3,08 (дд, $J=3,5, 1,3$ Гц, 1H), 2,28-2,15 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 3H), 1,58-1,49 (м, 3H), 1,48-1,40 (м, 7H).

Пример 291. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1R*,2R*)-2-гидроксициклобутил)тиазол-2-карбоксамид



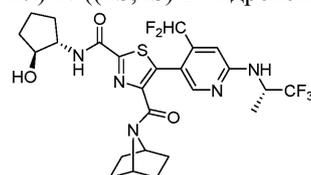
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-2-аминоциклобутанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 117) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lух amylose 2, 5 мкм, 250×21,1 мм, подвижная фаза: 25% $iPrOH+0,3\%$ $iPrNH_2$, 75% CO_2) в примере 290. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{26}F_5N_5O_3S$ - 559,2; полученное m/z - 560,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09 (с, 1H), 7,39 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 6,93-6,62 (м, 2H), 5,01-4,90 (м, 1H), 4,81-4,74 (м, 1H), 4,71-4,65 (м, 1H), 4,25-4,01 (м, 3H), 3,13 (с, 1H), 2,29-2,14 (м, 2H), 1,84-1,71 (м, 3H), 1,55-1,50 (м, 3H), 1,49-1,40 (м, 7H).

Пример 292. 4-((1*s*,4*s*)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-*N*-((1*S**,2*S**)-2-гидроксициклобутил)тиазол-2-карбоксамид



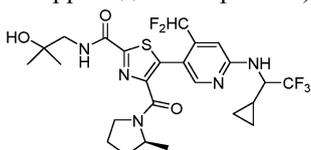
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-2-аминоциклобутанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 4-((1*s*,4*s*)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 117) вместо этил (*S*)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux amylose 2, 5 мкм, 250×21,1 мм, подвижная фаза: 25% iPrOH+0,3% iPrNH₂, 75% CO₂) в примере 290. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₆F₅N₅O₃S - 559,2; полученное m/z - 560,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (с, 1H), 7,39 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,92-6,61 (м, 2H), 5,02-4,89 (м, 1H), 4,83-4,77 (м, 1H), 4,70-4,64 (м, 1H), 4,27-4,01 (м, 3H), 3,16 (с, 1H), 2,29-2,14 (м, 2H), 1,83-1,70 (м, 3H), 1,57-1,50 (м, 3H), 1,50-1,40 (м, 7H).

Пример 293. 4-((1*s*,4*s*)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-гидроксициклопентил)тиазол-2-карбоксамид



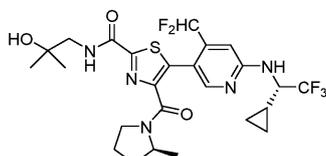
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1*S*,2*S*)-2-аминоциклопентанола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 4-((1*s*,4*s*)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 117) вместо этил (*S*)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₂₈F₅N₅O₃S - 573,2; полученное m/z - 574,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (с, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 6,89-6,64 (м, 2H), 4,99-4,90 (м, 1H), 4,79 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,71-4,64 (м, 1H), 4,24-4,00 (м, 3H), 3,74-3,69 (м, 1H), 2,32-2,24 (м, 1H), 2,14-2,05 (м, 1H), 1,94-1,69 (м, 5H), 1,66-1,49 (м, 3H), 1,48-1,39 (м, 7H).

Пример 294. 5-(6-(((1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-дифторметил)пиридин-3-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((*S*)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 71, применяя 5-бром-*N*-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 118, стадия В) вместо 5-бром-*N*-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и (*S*)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо (*S*)-*N*-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₀F₅N₅O₃S - 575,2; полученное m/z - 576,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49-8,36 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,86 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16-6,80 (м, 2H), 4,72-4,65 (м, 1H), 4,56-4,42 (м, 1H), 4,32-3,97 (м, 1H), 3,46-3,36 (м, 2H), 3,29-3,19 (м, 2H), 1,99-1,42 (м, 4H), 1,20-1,14 (м, 1H), 1,11 (с, 6H), 1,07 (д, J=6,2 Гц, 2H), 0,98-0,90 (м, 1H), 0,70-0,60 (м, 1H), 0,57-0,44 (м, 2H), 0,39-0,28 (м, 1H).

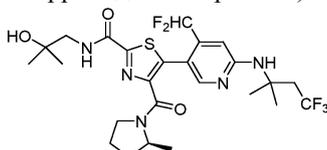
Пример 295. 5-(6-(((*S*)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-дифторметил)пиридин-3-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((*S*)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 71, применяя (*S*)-5-бром-*N*-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 119)

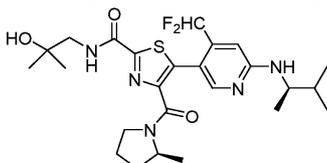
вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 575,2, полученное m/z - 576,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,50-8,36 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,86 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,22-6,82 (м, 2H), 4,73-4,64 (м, 1H), 4,57-4,42 (м, 1H), 4,32-3,96 (м, 1H), 3,44-3,36 (м, 2H), 3,29-3,18 (м, 2H), 2,02-1,40 (м, 4H), 1,20-1,03 (м, 9H), 0,94 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 0,70-0,59 (м, 1H), 0,58-0,43 (м, 2H), 0,40-0,26 (м, 1H).

Пример 296. (S)-5-(4-Дифторметил)-6-((4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



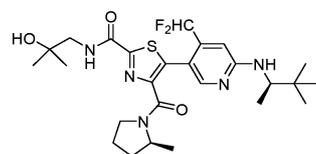
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 71, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 120) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 577,2, полученное m/z - 578,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47-8,35 (м, 1H), 8,03-7,97 (м, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,13-6,79 (м, 2H), 4,70-4,65 (м, 1H), 4,21-3,95 (м, 1H), 3,43-3,33 (м, 1H), 3,28-3,18 (м, 3H), 3,12-2,93 (м, 2H), 1,97-1,58 (м, 3H), 1,52-1,32 (м, 7H), 1,10 (с, 6H), 1,07-0,87 (м, 3H).

Пример 297. 5-(4-Дифторметил)-6-(((R)-3-метилбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



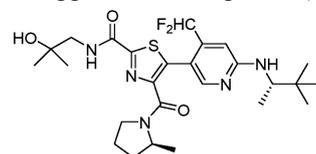
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 71, применяя (R)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(3-метилбутан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 121) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 523,2, полученное m/z - 524,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,19-8,03 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,05-6,69 (м, 3H), 4,46 (с, 1H), 4,29-3,99 (м, 1H), 3,97-3,87 (м, 1H), 3,52-3,23 (м, 4H), 2,02-1,41 (м, 5H), 1,14 (с, 6H), 1,11-0,94 (м, 6H), 0,93-0,85 (м, 6H).

Пример 298. 5-(4-Дифторметил)-6-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



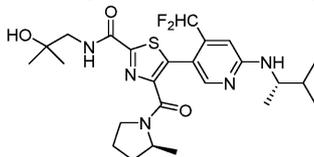
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 71, применяя (R)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(3,3-диметилбутан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 122) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{37}F_2N_5O_3S$ - 537,3, полученное m/z - 538,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , $t=80^\circ C$) δ 8,19-8,02 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,07-6,64 (м, 3H), 4,45 (с, 1H), 4,22-3,99 (м, 2H), 3,48-3,23 (м, 4H), 2,02-1,35 (м, 4H), 1,14 (с, 6H), 1,11-0,94 (м, 6H), 0,92 (с, 9H).

Пример 299. 5-(4-Дифторметил)-6-(((S)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



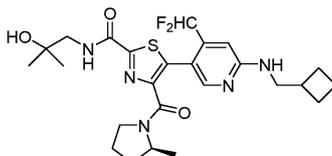
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 71, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(3,3-диметилбутан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 123) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{37}F_2N_5O_3S$ - 537,3, полученное m/z - 538,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,42-8,31 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,12-6,76 (м, 3H), 4,68-4,63 (м, 1H), 4,20-3,95 (м, 2H), 3,43-3,32 (м, 1H), 3,29-3,19 (м, 3H), 2,00-1,38 (м, 4H), 1,16-0,96 (м, 12H), 0,89 (с, 9H).

Пример 300. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-3-метилбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



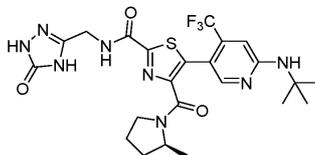
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 71, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(3-метилбутан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 124) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 523,2, полученное m/z - 524,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,46-8,33 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,20-6,73 (м, 3H), 4,72-4,64 (м, 1H), 4,23-3,97 (м, 1H), 3,95-3,82 (м, 1H), 3,49-3,37 (м, 2H), 3,28-3,17 (м, 2H), 2,04-1,36 (м, 5H), 1,18-1,00 (м, 12H), 0,93-0,84 (м, 6H).

Пример 301. (S)-5-(6-((Циклобутилметил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



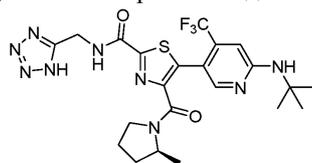
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 71, применяя 5-бром-N-(циклобутилметил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 125) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 69) вместо (S)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 521,2, полученное m/z - 522,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,43-8,31 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,12-6,76 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,71-4,64 (м, 1H), 4,22-3,95 (м, 1H), 3,31-3,15 (м, 6H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,05-1,90 (м, 3H), 1,87-1,77 (м, 3H), 1,74-1,60 (м, 3H), 1,58-1,40 (м, 1H), 1,14-0,88 (м, 9H).

Пример 302. (S)-5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)тиазол-2-карбоксамид



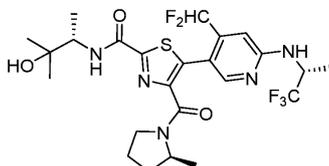
1,1'-Карбонилдидиимдазол (14 мг, 0,087 ммоль) добавляли к раствору (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты (40 мг, 0,079 ммоль, промежуточное соединение 126) в DMF (0,3 мл), и раствор выдерживали при комн. темп. в течение 1,5 ч. После этого добавляли 5-(аминометил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она гидрохлорид (14 мг, 0,095 ммоль), а затем DIPEA (0,016 мл, 0,095 ммоль), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Далее смесь разбавляли MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge C18, MeCN/вода, 0,05% TFA) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{27}F_3N_8O_3S$ - 552,2; полученное m/z - 552,8 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , смесь ротамеров) δ 11,37-11,22 (м, 2H обоих ротамеров), 9,24 (т, $J=6,1$ Гц, 1H основного ротамера), 9,19 (т, $J=6,2$ Гц, 1H побочного ротамера), 8,05 (с, 1H обоих ротамеров), 7,22 (с, 1H обоих ротамеров), 6,94 (с, 1H обоих ротамеров), 4,50-4,40 (м, 1H побочного ротамера), 4,38-4,22 (м, 2H обоих ротамеров), 4,07-3,97 (м, 1H основного ротамера), 3,58-3,50 (м, 1H обоих ротамеров), 3,43-3,32 (м, 1H обоих ротамеров), 2,02-1,45 (м, 4H обоих ротамеров), 1,41 (с, 9H обоих ротамеров), 1,10 (д, $J=6,3$ Гц, 3H основного ротамера), 0,94 (д, $J=6,4$ Гц, 3H побочного ротамера).

Пример 303. (S)-N-((1H-Тетразол-5-ил)метил)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



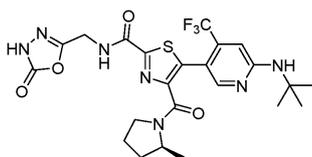
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 302, применяя 1H-1,2,3,4-тетразол-5-илметанамин вместо 5-(аминометил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}F_3N_9O_2S$ - 537,2; полученное m/z - 538,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , тетразольный протон не наблюдался) δ 9,60 (т, $J=6,0$ Гц, 1H основного ротамера), 9,55 (т, $J=6,0$ Гц, 1H побочного ротамера), 8,06 (с, 1H основного ротамера), 8,06 (с, 1H побочного ротамера), 7,23 (с, 1H обоих ротамеров), 6,95 (с, 1H обоих ротамеров), 4,86-4,74 (м, 2H обоих ротамеров), 4,44 (с, 1H побочного ротамера), 4,06-3,98 (м, 1H основного ротамера), 3,58-3,51 (м, 1H основного ротамера), 3,43-3,34 (м, 1H обоих ротамеров и 1H побочного ротамера), 2,01-1,83 (м, 2H обоих ротамеров), 1,79-1,66 (м, 1H обоих ротамеров), 1,64-1,57 (м, 1H побочного ротамера), 1,54-1,46 (м, 1H основного ротамера), 1,41 (с, 9H обоих ротамеров), 1,10 (д, $J=6,2$ Гц, 3H основного ротамера), 0,95 (д, $J=6,4$ Гц, 3H побочного ротамера).

Пример 304. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



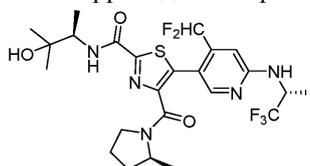
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62, стадия А, применяя (R)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 138) и N-((S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 139) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 563,2, полученное m/z - 564,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , 80°C) δ 8,09 (с, 1H), 7,92-7,80 (м, 1H), 7,55 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,10-6,77 (м, 2H), 5,02 (д, $J=15,3$ Гц, 1H), 4,49 (с, 1H), 4,19-3,87 (м, 2H), 3,47-3,33 (м, 2H), 2,05-1,81 (м, 2H), 1,77-1,42 (м, 2H), 1,36 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,22-1,17 (м, 6H), 1,15 (с, 3H), 1,13-1,08 (м, 2H), 1,07-1,00 (м, 1H).

Пример 305. (S)-5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 302, применяя 5-(аминометил)-1,3,4-оксадиазол-2(3R)-она гидрохлорид вместо 5-(аминометил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}F_3N_7O_4S$ - 553,2; полученное m/z - 553,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, смесь ротамеров) δ 10,17 (уш. с, 1H основного ротамера), 10,05 (с, 1H побочного ротамера), 8,15 (с, 1H обоих ротамеров), 8,00 (т, $J=6,2$ Гц, 1H основного ротамера), 7,82 (т, $J=6,2$ Гц, 1H побочного ротамера), 6,651 (с, 1H побочного ротамера), 6,645 (с, 1H основного ротамера), 4,99 (с, 1H побочного ротамера), 4,97 (с, 1H основного ротамера), 4,67-4,52 (м, 2H обоих ротамеров), 4,27-4,18 (м, 1H основного ротамера), 4,18-4,10 (м, 1H побочного ротамера), 3,61-3,55 (м, 2H побочного ротамера), 3,37-3,29 (м, 1H основного ротамера), 3,27-3,18 (м, 1H основного ротамера), 2,10-1,43 (м, 4H обоих ротамеров), 1,46 (с, 9H обоих ротамеров), 1,22 (д, $J=6,2$ Гц, 3H основного ротамера), 1,03 (д, $J=6,4$ Гц, 3H побочного ротамера).

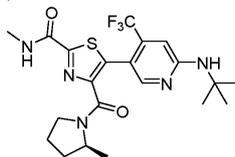
Пример 306. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения

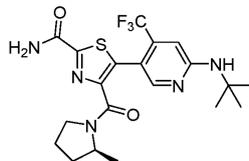
62, стадия А, применяя (R)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 138) и N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 132) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 563,2, полученное m/z - 564,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,10 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,13-6,81 (м, 2H), 5,06-4,94 (м, 1H), 4,71 (уш. с 1H), 4,24-3,82 (м, 2H), 2,07-1,49 (м, 4H), 1,46-1,36 (м, 1H), 1,30 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,17-1,06 (м, 10H), 1,04 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 0,93 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 307. (S)-5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-метил-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



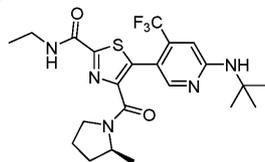
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 302, применяя водный раствор метиламина (40 мас./мас.%, 5 экв.) вместо 5-(аминометил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она гидрохлорида и не используя DIPEA. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{26}F_3N_5O_2S$ - 469,2; полученное m/z - 469,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$, смесь ротамеров) δ 7,96 (с, 1H основного ротамера), 7,95 (с, 1H побочного ротамера), 7,14 (каж. к, $J=5,1$ Гц, 1H основного ротамера), 7,13 (с, 1H побочного ротамера), 7,10 (с, 1H основного ротамера), 7,08-7,03 (м, 1H побочного ротамера), 6,02 (уш. с, NH), 4,68-4,61 (м, 1H побочного ротамера), 4,23-4,16 (м, 1H основного ротамера), 3,79-3,72 (м, 1H основного ротамера), 3,63-3,50 (м, 1H обоих ротамеров, 1H побочного ротамера), 3,10-3,04 (м, 3H обоих ротамеров), 2,12-2,04 (м, 1H обоих ротамеров), 2,03-1,77 (м, 2H обоих ротамеров), 1,75-1,68 (м, 1H побочного ротамера), 1,63-1,55 (м, 1H основного ротамера), 1,52 (с, 9H обоих ротамеров), 1,25 (д, $J=6,2$ Гц, 3H основного ротамера), 1,11 (д, $J=6,4$ Гц, 3H побочного ротамера).

Пример 308. (S)-5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 302, применяя водный раствор аммиака (33 мас./мас.%, 5 экв.) вместо 5-(аминометил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она гидрохлорида и не используя DIPEA. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{24}F_3N_5O_2S$ - 455,2; полученное m/z - 456,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$, смесь ротамеров) δ 8,18 (с, 1H обоих ротамеров), 7,12 (с, 1H основного ротамера), 7,04 (с, 1H побочного ротамера), 6,64 (с, 1H побочного ротамера), 6,63 (с, 1H основного ротамера), 5,97 (с, 1H побочного ротамера), 5,93 (с, 1H основного ротамера), 4,95 (с, 1H обоих ротамеров), 4,34-4,27 (м, 1H побочного ротамера), 4,25-4,17 (м, 1H основного ротамера), 3,64-3,52 (м, 2H обоих побочных ротамеров), 3,52-3,45 (м, 1H основного ротамера), 3,44-3,38 (м, 1H основного ротамера), 2,10-1,49 (м, 4H обоих ротамеров), 1,46 (с, 9H обоих ротамеров), 1,24 (д, $J=6,3$ Гц, 3H основного ротамера), 1,09 (д, $J=6,4$ Гц, 3H побочного ротамера).

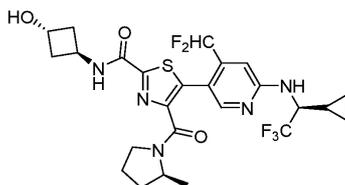
Пример 309. (S)-5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-этил-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 302, применяя этиламин (5 экв.) вместо 5-(аминометил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она гидрохлорида и не используя DIPEA. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}F_3N_5O_2S$ - 483,2; полученное m/z - 484,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$, смесь ротамеров) δ 7,98 (с, 1H основного ротамера), 7,96 (с, 1H побочного ротамера), 7,14 (т, $J=6,0$ Гц, 1H основного ротамера), 7,10 (с, 1H побочного ротамера), 7,07 (с, 1H основного ротамера), 7,05 (т, $J=5,9$ Гц, 1H побочного ротамера), 5,92 (уш. с, NH), 4,62-4,55 (м, 1H побочного ротамера), 4,23-4,16 (м, 1H основного ротамера), 3,75-3,68 (м, 1H основного ротамера), 3,63-3,47 (м, 3H обоих ротамеров, 1H побочного ротамера), 2,12-2,03 (м, 1H обоих ротамеров), 2,03-1,77 (м, 2H обоих ротамеров), 1,74-1,68 (м, 1H побочного ротамера), 1,62-1,55 (м, 1H основного ротамера), 1,52 (с, 9H побочного ротамера), 1,52 (с, 9H основного ротамера), 1,31 (т, $J=7,3$ Гц, 3H обоих ротамеров), 1,26 (д, $J=6,2$ Гц, 3H основного рота-

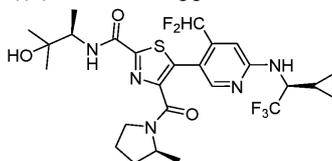
мера), 1,13 (д, J=6,4 Гц, 3Н побочного ротамера).

Пример 310. 5-(6-(((S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



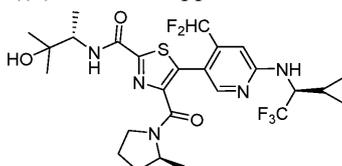
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя этил 5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 128) и транс-3-аминоциклобутанола HCl вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 573,2; полученное m/z - 574,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, смесь ротамеров) δ 8,85 (уш. с, 1Н побочного ротамера), 8,58 (уш. с, 1Н основного ротамера), 7,91 (с, 1Н основного ротамера), 7,87 (с, 1Н побочного ротамера), 7,24 (д, J=7,1 Гц, 1Н основного ротамера), 7,19 (д, J=7,0 Гц, 1Н побочного ротамера), 7,03-6,72 (м, CHF₂ обоих ротамеров), 6,94 (с, 1Н побочного ротамера), 6,92 (с, 1Н основного ротамера), 4,72-4,64 (м, 1Н обоих ротамеров), 4,64-4,58 (м, 1Н обоих ротамеров), 4,52-4,45 (м, 1Н побочного ротамера), 4,24-4,17 (м, 1Н основного ротамера), 3,72-3,55 (м, 2Н обоих ротамеров плюс 1Н побочного ротамера), 3,49-3,43 (м, 1Н основного ротамера), 3,26 (уш. с, OH), 2,55-2,41 (м, 4Н обоих ротамеров), 2,15-2,05 (м, 1Н обоих ротамеров), 2,05-1,89 (м, 1Н обоих ротамеров плюс 1Н побочного ротамера), 1,89-1,79 (м, 1Н основного ротамера), 1,75-1,68 (м, 1Н побочного ротамера), 1,64-1,55 (м, 1Н основного ротамера), 1,39-1,28 (м, 1Н обоих ротамеров), 1,25 (д, J=6,3 Гц, 3Н основного ротамера), 1,04 (д, J=6,4 Гц, 3Н побочного ротамера), 0,88-0,80 (м, 1Н обоих ротамеров), 0,79-0,70 (м, 1Н обоих ротамеров), 0,65-0,58 (м, 1Н обоих ротамеров), 0,46-0,39 (м, 1Н обоих ротамеров).

Пример 311. 5-(6-(((S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 128) и (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (R)-(-)-2-амино-1-пропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 589,2; полученное m/z - 590,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, смесь ротамеров) δ 9,45 (уш. с, 1Н побочного ротамера), 9,16 (уш. с, 1Н основного ротамера), 7,89 (с, 1Н основного ротамера), 7,86 (с, 1Н побочного ротамера), 7,43-7,36 (м, 1Н обоих ротамеров), 7,00-6,72 (м, CHF₂ обоих ротамеров), 6,97 (с, 1Н побочного ротамера), 6,96 (с, 1Н основного ротамера), 4,80 (уш. с, OH), 4,65-4,57 (м, 1Н побочного ротамера), 4,24-4,15 (м, 1Н основного ротамера), 4,14-4,04 (м, 1Н обоих ротамеров), 3,79-3,71 (м, 1Н основного ротамера), 3,63-3,47 (м, 2Н обоих ротамеров плюс 1Н побочного ротамера), 2,15-2,05 (м, 1Н обоих ротамеров), 2,04-1,89 (м, 1Н обоих ротамеров плюс 1Н побочного ротамера), 1,89-1,80 (м, 1Н основного ротамера), 1,75-1,69 (м, 1Н побочного ротамера), 1,64-1,56 (м, 1Н основного ротамера), 1,41-1,33 (м, 1Н обоих ротамеров), 1,33-1,29 (м, 9Н обоих ротамеров), 1,26 (д, J=6,3 Гц, 3Н основного ротамера), 1,11 (д, J=6,4 Гц, 3Н побочного ротамера), 0,89-0,81 (м, 1Н обоих ротамеров), 0,81-0,72 (м, 1Н обоих ротамеров), 0,66-0,59 (м, 1Н обоих ротамеров), 0,46-0,38 (м, 1Н обоих ротамеров).

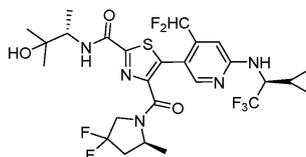
Пример 312. 5-(6-(((S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-(((S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 128) и (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-

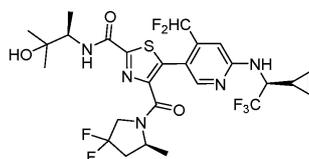
карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (R)-(-)-2-амино-1-пропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 589,2; полученное m/z - 590,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$, смесь ротамеров) δ 10,05 (уш. с, 1H побочного ротамера), 9,86 (уш. с, 1H основного ротамера), 7,92 (с, 1H основного ротамера), 7,91 (с, 1H побочного ротамера), 7,40 (д, $J=9,1$ Гц, 1H обоих ротамеров), 7,03 (с, 1H побочного ротамера), 7,02 (с, 1H основного ротамера), 6,98-6,72 (м, CHF_2 обоих ротамеров), 6,94 (уш. с, OH), 4,65-4,57 (м, 1H побочного ротамера), 4,23-4,16 (м, 1H основного ротамера), 4,14-4,07 (м, 1H обоих ротамеров), 3,86-3,80 (м, 1H основного ротамера), 3,63-3,52 (м, 1H обоих ротамеров плюс 1H побочного ротамера), 3,46-3,35 (м, 1H обоих ротамеров), 2,16-2,06 (м, 1H обоих ротамеров), 2,06-1,92 (м, 1H обоих ротамеров плюс 1H побочного ротамера), 1,92-1,82 (м, 1H основного ротамера), 1,77-1,71 (м, 1H побочного ротамера), 1,66-1,59 (м, 1H основного ротамера), 1,43-1,36 (м, 1H обоих ротамеров), 1,35-1,29 (м, 9H обоих ротамеров), 1,27 (д, $J=6,3$ Гц, 3H основного ротамера), 1,13 (д, $J=6,4$ Гц, 3H побочного ротамера), 0,91-0,84 (м, 1H обоих ротамеров), 0,83-0,75 (м, 1H обоих ротамеров), 0,68-0,60 (м, 1H обоих ротамеров), 0,47-0,40 (м, 1H обоих ротамеров).

Пример 313. 5-(6-(((S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид



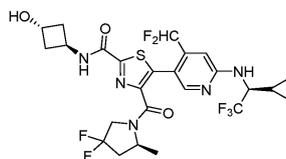
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 129) и (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (R)-(-)-2-амино-1-пропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{30}F_7N_5O_3S$ - 625,2; полученное m/z - 626,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$, смесь ротамеров) δ 8,16 (уш. с, 1H обоих ротамеров), 7,92 (с, 1H основного ротамера), 7,90 (с, 1H побочного ротамера), 7,35 (д, $J=9,2$ Гц, 1H обоих ротамеров), 6,92-6,63 (м, CHF_2 обоих ротамеров), 6,90 (с, 1H побочного ротамера), 6,89 (с, 1H основного ротамера), 4,84-4,75 (м, 1H побочного ротамера), 4,54-4,46 (м, 1H основного ротамера), 4,22-4,05 (м, 2H обоих ротамеров), 4,05-3,95 (м, 1H основного ротамера), 3,88-3,78 (м, 1H побочного ротамера), 3,78-3,68 (м, 1H обоих ротамеров), 2,92 (уш. с, OH), 2,71-2,51 (м, 1H обоих ротамеров), 2,24-2,15 (м, 1H побочного ротамера), 2,11 (кд, $J=13,9, 5,4$ Гц, 1H основного ротамера), 1,38 (д, $J=6,5$ Гц, 3H основного ротамера), 1,35-1,24 (м, 10H обоих ротамеров плюс 3H побочного ротамера), 0,86-0,79 (м, 1H обоих ротамеров), 0,77-0,69 (м, 1H обоих ротамеров), 0,65-0,57 (м, 1H обоих ротамеров), 0,46-0,38 (м, 1H обоих ротамеров).

Пример 314. 5-(6-(((S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид



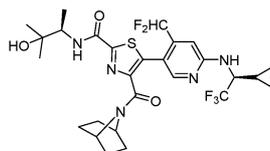
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 129) и (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (R)-(-)-2-амино-1-пропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{30}F_7N_5O_3S$ - 625,2; полученное m/z - 626,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$, смесь ротамеров) δ 8,95 (уш. с, 1H обоих ротамеров), 7,92 (с, 1H основного ротамера), 7,90 (с, 1H побочного ротамера), 7,43-7,36 (м, 1H обоих ротамеров), 6,95 (с, 1H побочного ротамера), 6,94 (с, 1H основного ротамера), 6,91-6,63 (м, CHF_2 обоих ротамеров), 4,96-4,88 (м, 1H побочного ротамера), 4,54-4,45 (м, 1H основного ротамера), 4,28-4,17 (м, 1H основного ротамера), 4,13-3,97 (м, 2H обоих ротамеров), 3,89-3,79 (м, 1H побочного ротамера), 3,59 (уш. с, 1H обоих ротамеров), 3,37 (уш. с, OH), 2,72-2,51 (м, 1H обоих ротамеров), 2,21 (тд, $J=16,1, 15,3, 6,9$ Гц, 1H побочного ротамера), 2,11 (кд, $J=13,8, 5,1$ Гц, 1H основного ротамера), 1,38 (д, $J=6,4$ Гц, 13H обоих ротамеров), 0,89-0,81 (м, 1H обоих ротамеров), 0,80-0,73 (м, 1H обоих ротамеров), 0,66-0,59 (м, 1H обоих ротамеров), 0,46-0,39 (м, 1H обоих ротамеров).

Пример 315. 5-(6-(((S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((1*r*,3*S*)-3-гидроксициклобутил)тиазол-2-карбоксамид



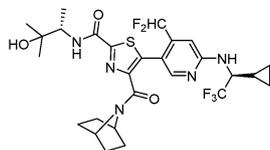
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя этил 5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 129) и транс-3-аминоциклобутанола HCl вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{26}F_7N_5O_3S$ - 609,2; полученное m/z - 610,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$, смесь ротамеров) δ 9,05 (уш. с, 1H обоих ротамеров), 7,93 (с, 1H основного ротамера), 7,92 (с, 1H побочного ротамера), 7,20-7,13 (м, 1H обоих ротамеров), 6,96 (с, 1H побочного ротамера), 6,95 (с, 1H основного ротамера), 6,94-6,62 (м, CHF_2 обоих ротамеров), 4,86-4,41 (м, 4H обоих ротамеров), 4,27-4,16 (м, 1H основного ротамера), 4,10-3,92 (м, 1H обоих ротамеров), 3,90-3,80 (м, 1H побочного ротамера), 3,58 (уш. с, 1H обоих ротамеров), 2,80-2,54 (м, 1H обоих ротамеров), 2,54-2,41 (м, 4H обоих ротамеров), 2,26-2,06 (м, 1H обоих ротамеров), 1,38 (д, $J=6,5$ Гц, 3H основного ротамера), 1,38-1,31 (м, 1H обоих ротамеров), 1,23 (д, $J=6,6$ Гц, 3H побочного ротамера), 0,89-0,82 (м, 1H обоих ротамеров), 0,80-0,72 (м, 1H обоих ротамеров), 0,67-0,59 (м, 1H обоих ротамеров), 0,46-0,38 (м, 1H обоих ротамеров).

Пример 316. 4-(((1*s*,4*s*)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-((*R*)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид



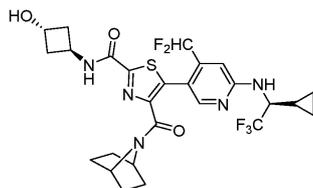
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 4-(((1*s*,4*s*)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 130) и (*R*)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (*R*)-(-)-2-амино-1-пропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 601,2; полученное m/z - 602,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56 (с, 1H), 7,91 (уш. с, 1H), 7,44 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,83 (т, $J=54,7$ Гц, 1H), 4,68 (т, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,62 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,08 (дк, $J=9,1$, 6,7 Гц, 1H), 3,85 (уш. с, 1H), 3,72-3,61 (м, 1H), 1,88-1,70 (м, 4H), 1,59-1,46 (м, 4H), 1,36-1,28 (м, 10H), 0,87-0,79 (м, 1H), 0,77-0,70 (м, 1H), 0,65-0,58 (м, 1H), 0,45-0,38 (м, 1H).

Пример 317. 4-(((1*s*,4*s*)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-((*S*)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид



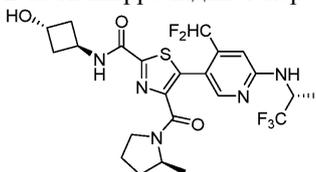
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 4-(((1*s*,4*s*)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 130) и (*S*)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и (*R*)-(-)-2-амино-1-пропанола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 601,2; полученное m/z - 602,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,65 (уш. с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,43 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,82 (т, $J=54,7$ Гц, 1H), 4,68 (т, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,63 (т, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,08 (дк, $J=9,2$, 6,8 Гц, 1H), 3,69-3,60 (м, 1H), 3,45 (уш. с, 1H), 1,88-1,72 (м, 4H), 1,58-1,47 (м, 4H), 1,37-1,27 (м, 10H), 0,87-0,80 (м, 1H), 0,78-0,70 (м, 1H), 0,65-0,58 (м, 1H), 0,45-0,39 (м, 1H).

Пример 318. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)тиазол-2-карбоксамид



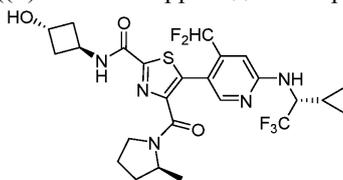
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 130) и транс-3-аминоциклобутанола HCl вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 585,2; полученное m/z - 586,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,94 (с, 1H), 7,65 (уш. с, 1H), 7,25 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,80 (т, $J=54,7$ Гц, 1H), 4,71-4,64 (м, 2H), 4,64-4,58 (м, 1H), 4,46-4,40 (м, 1H), 3,89-3,78 (м, 1H), 3,06 (уш. с, 1H), 2,52-2,41 (м, 4H), 1,86-1,60 (м, 4H), 1,56-1,45 (м, 4H), 1,32-1,23 (м, 1H), 0,86-0,77 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H), 0,64-0,57 (м, 1H), 0,45-0,37 (м, 1H).

Пример 319. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



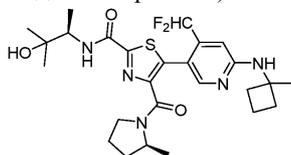
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 149) и транс-3-аминоциклобутанола HCl вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}F_5N_5O_3S$ - 547,2, полученное m/z - 548,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11-8,00 (м, 1H), 7,33 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,03-6,58 (м, 2H), 5,02-4,86 (м, 2H), 4,70-4,54 (м, 2H), 4,29-4,15 (м, 1H), 3,61-3,27 (м, 2H), 2,50-2,39 (м, 4H), 2,11-1,87 (м, 3H), 1,82-1,70 (м, 1H), 1,59-1,48 (м, 1H), 1,45-1,36 (м, 3H), 1,25-1,20 (м, 2H), 1,00 (д, $J=6,2$ Гц, 1H).

Пример 320. 5-(6-(((R)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя этил 5-(6-(((R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 148) и транс-3-аминоциклобутанола HCl вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 573,2, полученное m/z - 574,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,06-7,98 (м, 1H), 7,37-7,28 (м, 1H), 7,06-6,62 (м, 2H), 5,01 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,73-4,54 (м, 2H), 4,41-4,15 (м, 2H), 3,62-3,28 (м, 2H), 2,55-2,36 (м, 4H), 2,19-1,70 (м, 4H), 1,59-1,48 (м, 1H), 1,32-1,19 (м, 2H), 1,18-1,06 (м, 1H), 1,00 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 0,82-0,69 (м, 1H), 0,64-0,51 (м, 2H), 0,47-0,34 (м, 1H).

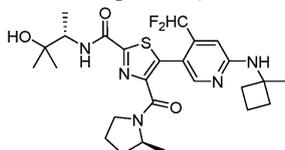
Пример 321. 5-(4-(Дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения

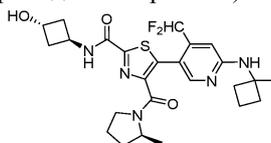
62: стадия А, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 131) и N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 132) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)-пиридин-2-амин и (S)-этил 4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 535,2, полученное m/z - 536,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,13-8,01 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,11-6,77 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,73-4,66 (м, 1H), 4,04-3,84 (м, 2H), 3,29-3,18 (м, 2H), 2,28-2,18 (м, 2H), 2,05-1,90 (м, 3H), 1,85-1,74 (м, 3H), 1,68-1,55 (м, 1H), 1,50-1,40 (м, 4H), 1,15-1,04 (м, 11H), 0,93 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 322. 5-(4-(Дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-((S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



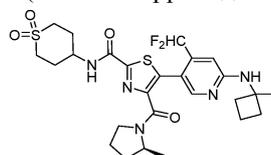
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62: стадия А, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 131) и N-((S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 139) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)-пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 535,2, полученное m/z - 536,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 8,01 (с, 1H), 7,91-7,78 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,06-6,74 (м, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,50 (уш. с, 1H), 4,16-4,01 (м, 1H), 3,98-3,85 (м, 1H), 3,52-3,26 (м, 2H), 2,36-2,27 (м, 2H), 2,07-1,67 (м, 7H), 1,55-1,45 (м, 4H), 1,23-1,17 (м, 6H), 1,16 (с, 3H), 1,14-1,09 (м, 2H), 1,06-0,99 (м, 1H).

Пример 323. 5-(4-(Дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



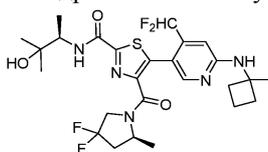
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий (S)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 133), транс-3-аминоциклобутанола HCl и ТГФ вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты, 4-аминотетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида HCl и DMF. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{31}F_2N_5O_3S$ - 519,2, полученное m/z - 520,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,17-9,12 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,16-6,77 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,07-5,00 (м, 1H), 4,54-4,41 (м, 1H), 4,36-4,14 (м, 1H), 4,06-3,96 (м, 1H), 3,30-3,24 (м, 2H), 2,44-2,35 (м, 2H), 2,29-2,19 (м, 2H), 2,18-2,09 (м, 2H), 2,07-1,90 (м, 3H), 1,88-1,76 (м, 3H), 1,73-1,56 (м, 1H), 1,54-1,41 (м, 4H), 1,08 (д, J=6,2 Гц, 2H), 0,86 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 324. (S)-5-(4-(Дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



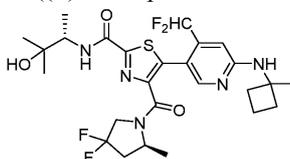
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62: стадия А, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 131) и (S)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 134) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_2N_5O_4S_2$ - 581,2, полученное m/z - 582,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,13-6,75 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,26-4,13 (м, 2H), 4,04-3,95 (м, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,11-3,02 (м, 2H), 2,29-2,13 (м, 4H), 2,12-1,90 (м, 5H), 1,87-1,74 (м, 3H), 1,69-1,59 (м, 1H), 1,54-1,37 (м, 4H), 1,06 (д, J=6,4 Гц, 2H), 0,85 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 325. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид



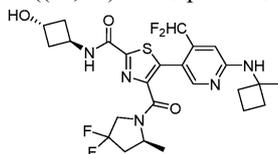
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62: стадия А, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 131) и 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 135) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_4N_5O_3S$ - 571,2 полученное m/z 572,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,16-8,02 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,07-6,74 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,80-4,71 (м, 1H), 4,61-4,24 (м, 1H), 4,02-3,80 (м, 3H), 2,65-2,53 (м, 2H), 2,30-2,21 (м, 2H), 2,09-1,97 (м, 2H), 1,91-1,75 (м, 2H), 1,49 (с, 3H), 1,24-1,20 (м, 3H), 1,18-1,11 (м, 9H)

Пример 326. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-((S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид



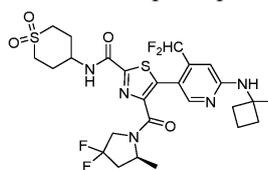
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62: стадия А, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 131) и 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 140) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_4N_5O_3S$ - 571,2, полученное m/z - 572,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,10-8,01 (м, 1H), 8,01-7,95 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,07-6,76 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,76-4,68 (м, 1H), 4,50-4,25 (м, 1H), 4,03-3,76 (м, 3H), 2,65-2,54 (м, 2H), 2,31-2,20 (м, 2H), 2,08-1,97 (м, 2H), 1,88-1,77 (м, 2H), 1,49 (с, 3H), 1,22 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,18-1,08 (м, 9H).

Пример 327. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя этил (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 136) и транс-3-аминоциклобутанола HCl вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата и 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{29}F_4N_5O_3S$ - 555,2 полученное m/z - 556,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,16-9,03 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,49-7,38 (м, 1H), 7,05-6,70 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,02 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,62-4,38 (м, 1H), 4,34-4,22 (м, 2H), 4,11-3,98 (м, 1H), 3,94-3,78 (м, 1H), 2,61-2,52 (м, 2H), 2,41-2,33 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 2H), 2,14-2,06 (м, 2H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,86-1,73 (м, 2H), 1,46 (с, 3H), 1,22-0,97 (м, 3H).

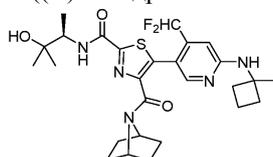
Пример 328. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62: стадия А, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 131) и (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 142) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-

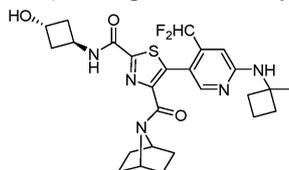
карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{31}F_4N_5O_4S_2$ - 617,2 полученное m/z - 618,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$, 80°C) δ 8,82-8,65 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,04-6,66 (м, 2H), 4,67-3,82 (м, 4H), 3,39-3,24 (м, 2H), 3,19-3,13 (м, 2H), 2,69-2,53 (м, 2H), 2,38-2,23 (м, 4H), 2,20-2,13 (м, 2H), 2,10-2,01 (м, 2H), 1,94-1,78 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,33-1,07 (м, 3H).

Пример 329. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид



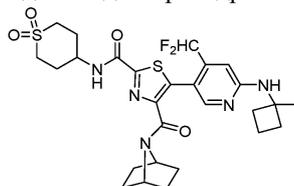
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62: стадия А, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 131) и 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 143) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{35}F_2N_5O_3S$ - 547,2, полученное m/z - 548,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,07 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,13-6,69 (м, 2H), 4,74 (с, 1H), 4,48 (уш. с, 1H), 4,05 (уш. с, 1H), 3,96-3,86 (м, 1H), 2,31-2,19 (м, 2H), 2,08-1,98 (м, 2H), 1,89-1,75 (м, 2H), 1,49 (с, 5H), 1,44-1,22 (м, 6H), 1,20-1,09 (м, 9H).

Пример 330. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)тиазол-2-карбоксамид



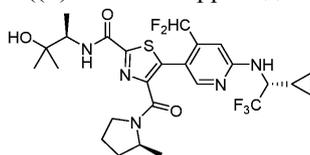
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 145), транс-3-аминоциклобутанола HCl и ТГФ вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты, 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида HCl и DMF. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{31}F_2N_5O_3S$ - 531,2 полученное m/z - 532,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,14 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,11-6,79 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,00 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,50-4,38 (м, 2H), 4,32-4,21 (м, 1H), 3,97-3,87 (м, 1H), 2,40-2,32 (м, 2H), 2,26-2,15 (м, 2H), 2,14-2,06 (м, 2H), 2,04-1,95 (м, 2H), 1,84-1,74 (м, 2H), 1,48-1,24 (м, 9H), 1,22-1,08 (м, 2H).

Пример 331. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-((1-метилциклобутил)амино)пиридин-3-ил)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)тиазол-2-карбоксамид



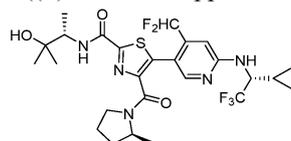
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62: стадия А, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-(1-метилциклобутил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 131) и 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 147) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{33}F_2N_5O_4S_2$ - 593,2, полученное m/z - 594,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,05 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,09-6,82 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,46-4,44 (м, 1H), 4,25-4,13 (м, 1H), 3,98-3,96 (м, 1H), 3,37-3,31 (м, 2H), 3,11-3,02 (м, 2H), 2,29-2,15 (м, 4H), 2,10-1,95 (м, 4H), 1,86-1,75 (м, 2H), 1,48-1,26 (м, 9H), 1,24-1,12 (м, 2H).

Пример 332. 5-(6-((R)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



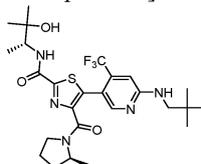
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62: стадия А, применяя (R)-5-бром-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 137) и N-((R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 132) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 589,2, полученное m/z - 590,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,17-8,06 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,92-7,81 (м, 1H), 7,19-6,76 (м, 2H), 4,75-4,67 (м, 1H), 4,56-4,42 (м, 1H), 4,26-3,87 (м, 2H), 3,45-3,36 (м, 1H), 3,32-3,23 (м, 1H), 2,01-1,54 (м, 3H), 1,50-1,38 (м, 1H), 1,20-1,09 (м, 10H), 1,06 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 0,95 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 0,70-0,60 (м, 1H), 0,58-0,46 (м, 2H), 0,39-0,27 (м, 1H).

Пример 333. 5-(6-(((R)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-((S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



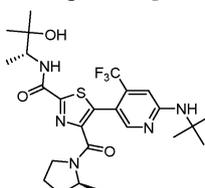
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 62: стадия А, применяя (R)-5-бром-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 137) и N-((S)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 139) вместо 5-бром-N-циклопентил-4-(дифторметил)пиридин-2-амин и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}F_5N_5O_3S$ - 589,2, полученное m/z - 590,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , 80°C) δ 8,06 (с, 1H), 7,94-7,81 (м, 1H), 7,62 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,11-6,77 (м, 2H), 4,61-4,46 (м, 2H), 4,18-3,88 (м, 2H), 3,47-3,30 (м, 2H), 2,04-1,81 (м, 2H), 1,77-1,40 (м, 2H), 1,22-1,15 (м, 10H), 1,13-1,01 (м, 3H), 0,71-0,62 (м, 1H), 0,59-0,45 (м, 2H), 0,44-0,35 (м, 1H).

Пример 334. 5-[6-(2,2-Диметилпропиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



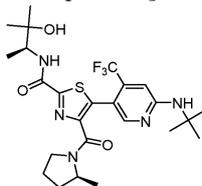
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-(неопентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 150) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{36}F_3N_5O_3S$ - 555,7; полученное m/z - 556,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (с, 1H), 7,45 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,68-6,62 (м, 1H), 4,39-4,15 (м, 1H), 4,14-4,03 (м, 1H), 3,65-3,38 (м, 2H), 3,27-3,05 (м, 2H), 2,42-2,26 (м, 1H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,97-1,84 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 1H), 1,60-1,48 (м, 1H), 1,34-1,22 (м, 12H), 1,12 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 1,01-0,94 (м, 9H).

Пример 335. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



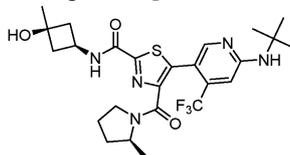
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 541,6; полученное m/z - 542,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19-8,14 (м, 1H), 7,44 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,66-6,62 (м, 1H), 4,32-4,03 (м, 2H), 3,66-3,33 (м, 2H), 2,32-2,19 (м, 1H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,78-1,68 (м, 1H), 1,60-1,48 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,33-1,21 (м, 12H), 1,12 (д, $J=6,3$ Гц, 1H).

Пример 336. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



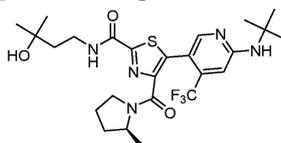
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₄F₃N₅O₃S - 541,6; полученное m/z - 542,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,18-8,14 (с, 1H), 7,49-7,41 (дд, J=9,3, 3,5 Гц, 1H), 6,69-6,63 (с, 1H), 5,19-5,04 (м, 1H), 4,27-4,16 (м, 1H), 4,15-4,05 (м, 1H), 3,41-3,36 (м, 1H), 2,55-2,38 (м, 1H), 2,13-1,99 (м, 1H), 1,96-1,82 (м, 1H), 1,80-1,69 (м, 1H), 1,59-1,48 (м, 1H), 1,46-1,42 (с, 9H), 1,32-1,12 (м, 13H).

Пример 337. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



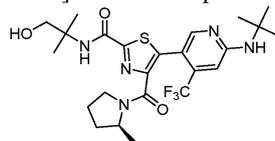
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1s,3s)-3-амино-1-метилциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₂F₃N₅O₃S - 539,6; полученное m/z - 540,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,16 (с, 1H), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,66-6,64 (м, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,23-4,16 (м, 2H), 3,41-3,35 (м, 1H), 2,92 (уш. с, 1H), 2,63-2,58 (м, 2H), 2,27-2,20 (м, 2H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,93-1,86 (м, 1H), 1,76-1,70 (м, 1H), 1,58-1,49 (м, 1H), 1,45-1,42 (м, 11H), 1,26-1,22 (м, 2H).

Пример 338. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-(3-гидрокси-3-метил-бутил)-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 4-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₄F₃N₅O₃S - 541,6; полученное m/z - 542,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,15 (с, 1H), 7,97-7,87 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,21-5,10 (м, 1H), 4,38-4,07 (м, 1H), 3,68-3,55 (м, 2H), 3,49-3,38 (м, 1H), 2,43-2,29 (м, 1H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,95-1,69 (м, 4H), 1,65-1,48 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,32-1,05 (м, 10H).

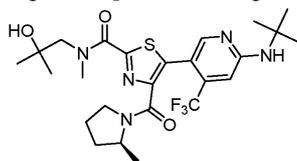
Пример 339. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 2-амино-2-метилпропан-1-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₃₂F₃N₅O₃S - 527,6; полученное m/z - 528,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18-8,13 (м, 1H), 7,36-7,29 (м, 1H), 6,68-6,62

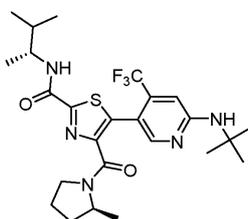
(м, 1H), 5,12-5,04 (м, 1H), 4,27-4,08 (м, 2H), 3,72 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,36 (т, J=6,8 Гц, 1H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,97-1,82 (м, 1H), 1,80-1,67 (м, 1H), 1,56-1,42 (м, 16H), 1,30-1,09 (м, 4H).

Пример 340. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-(2-гидрокси-2-метил-пропил)-N-метил-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



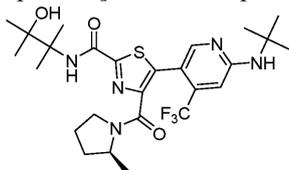
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 2-метил-1-(метиламино)пропан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{34}F_3N_5O_3S$ - 541,6; полученное m/z - 542,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19-8,13 (м, 1H), 6,69-6,58 (м, 1H), 5,15-5,01 (м, 1H), 4,27-3,89 (м, 2H), 3,75-3,43 (м, 5H), 3,28 (с, 1H), 2,14-1,49 (м, 5H), 1,44 (с, 9H), 1,34-1,22 (м, 9H).

Пример 341. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-[(1R)-1,2-диметилпропил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



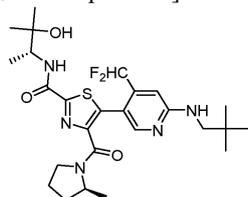
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (R)-3-метилбутан-2-амин вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{34}F_3N_5O_2S$ - 525,6; полученное m/z - 526,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (с, 1H), 7,12-7,00 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,11-5,02 (м, 1H), 4,28-3,97 (м, 2H), 3,38 (т, J=6,7 Гц, 1H), 2,12-1,67 (м, 5H), 1,55-1,43 (м, 10H), 1,29-1,19 (м, 6H), 1,03-0,94 (м, 6H).

Пример 342. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-(2-гидрокси-1,1,2-триметилпропил)-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 3-амино-2,3-диметилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{36}F_3N_5O_3S$ - 555,7; полученное m/z - 556,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,54-7,43 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,00-4,63 (м, 2H), 4,34-4,14 (м, 1H), 3,42-3,33 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,78-1,67 (м, 2H), 1,51-1,43 (м, 16H), 1,29-1,21 (м, 9H).

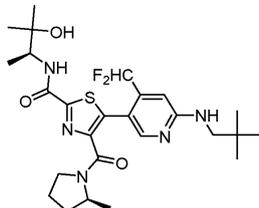
Пример 343. 5-[4-(Дифторметил)-6-(2,2-диметилпропиламино)-3-пиридил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(4-(дифторметил)-6-(неопентиламино)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточ-

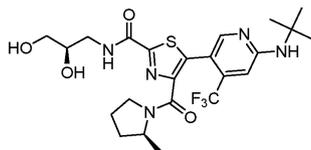
ное соединение 151) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{37}F_2N_5O_3S$ - 537,7; полученное m/z - 538,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06-7,94 (м, 1H), 7,51-7,40 (м, 1H), 7,03-6,58 (м, 2H), 5,27-5,09 (м, 1H), 4,34-4,00 (м, 2H), 3,64-3,30 (м, 2H), 3,24-3,09 (м, 2H), 2,73-2,45 (м, 1H), 2,38-1,47 (м, 4H), 1,31-1,20 (м, 12H), 1,01-0,96 (м, 9H).

Пример 344. 5-[4-(Дифторметил)-6-(2,2-диметилпропиламино)-3-пиридил]-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксаимид



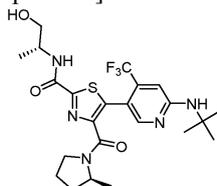
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (S)-3-амино-2-метилбутан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(4-(дифторметил)-6-(неопентиламино)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 151) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{37}F_2N_5O_3S$ - 537,7; полученное m/z - 538,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05-7,97 (м, 1H), 7,51-7,43 (м, 1H), 7,01-6,60 (м, 2H), 5,32-5,20 (м, 1H), 4,24-4,05 (м, 2H), 3,63-3,31 (м, 2H), 3,25-3,11 (м, 2H), 2,76 (с, 1H), 2,10-1,47 (м, 4H), 1,36-1,18 (м, 12H), 1,03-0,95 (м, 9H).

Пример 345. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксаимид



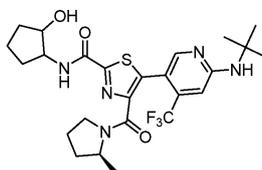
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (R)-3-аминопропан-1,2-диол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}F_3N_5O_4S$ - 529,6; полученное m/z - 530,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (с, 1H), 7,87-7,72 (м, 1H), 6,62-6,55 (м, 1H), 5,07-4,97 (м, 1H), 4,19-3,99 (м, 1H), 3,90-3,72 (м, 2H), 3,63-3,41 (м, 5H), 3,29 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 2,03-1,90 (м, 1H), 1,86-1,72 (м, 1H), 1,70-1,59 (м, 1H), 1,49-1,32 (м, 10H), 1,22-0,94 (м, 4H).

Пример 346. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксаимид



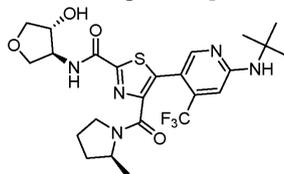
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}F_3N_5O_3S$ - 513,6; полученное m/z - 514,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20-8,12 (м, 1H), 7,47 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,21-5,10 (м, 1H), 4,31-4,07 (м, 2H), 3,81-3,60 (м, 2H), 3,41-3,27 (м, 2H), 2,11-1,99 (м, 1H), 1,96-1,80 (м, 1H), 1,79-1,67 (м, 1H), 1,58-1,41 (м, 10H), 1,37-1,07 (м, 7H).

Пример 347. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-[цис-2-гидроксициклопентил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксаимид



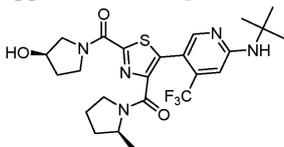
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя цис-4-аминотетрагидрофуран-3-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 539,6; полученное m/z - 540,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20-8,10 (м, 1H), 7,79-7,65 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,19-5,06 (м, 1H), 4,30-4,11 (м, 3H), 3,63-3,33 (м, 2H), 2,21-2,00 (м, 2H), 1,98-1,83 (м, 3H), 1,83-1,67 (м, 3H), 1,67-1,58 (м, 1H), 1,57-1,40 (м, 10H), 1,32-1,05 (м, 4H).

Пример 348. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



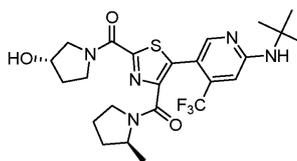
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_3N_5O_4S$ - 541,6; полученное m/z - 542,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,13-8,06 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,48-4,33 (м, 2H), 4,23-4,02 (м, 3H), 3,89-3,80 (м, 1H), 3,76-3,68 (м, 1H), 3,64-3,26 (м, 2H), 2,18-1,85 (м, 3H), 1,83-1,72 (м, 1H), 1,65-1,54 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,40-1,02 (м, 3H).

Пример 349. [5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-2-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил]тиазол-4-ил]-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метанол



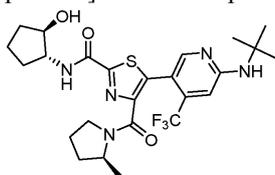
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (R)-пирролидин-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_3N_5O_3S$ - 525,6; полученное m/z - 526,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11-8,03 (м, 1H), 6,60-6,52 (м, 1H), 5,02-4,93 (м, 1H), 4,56-4,39 (м, 1H), 4,36-4,21 (м, 1H), 4,19-4,00 (м, 3H), 3,81-3,64 (м, 2H), 3,53-3,37 (м, 2H), 3,19-2,99 (с, 1H), 2,06-1,90 (м, 3H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,51-1,42 (м, 1H), 1,41-1,34 (с, 9H), 1,23-1,11 (м, 3H).

Пример 350. [5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-2-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил]тиазол-4-ил]-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метанол



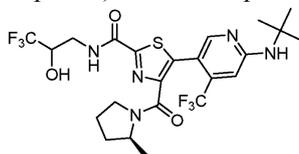
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (S)-пирролидин-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_3N_5O_3S$ - 525,6; полученное m/z - 526,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19-8,11 (м, 1H), 6,70-6,61 (м, 1H), 5,18-5,06 (с, 1H), 4,63-4,47 (м, 1H), 4,48-4,36 (м, 1H), 4,32-4,05 (м, 3H), 3,91-3,79 (м, 1H), 3,79-3,69 (м, 1H), 3,67-3,44 (м, 2H), 3,44-3,33 (м, 1H), 2,18-1,97 (м, 3H), 1,97-1,84 (м, 1H), 1,70-1,50 (м, 1H), 1,50-1,41 (с, 9H), 1,31-1,19 (м, 3H).

Пример 351. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



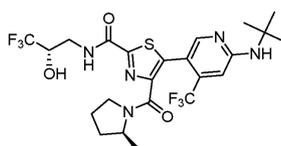
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 539,6; полученное m/z - 540,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23-8,15 (с, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 6,70-6,64 (м, 1H), 5,14-5,01 (с, 1H), 4,30-4,00 (м, 4H), 3,41-3,34 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,37-2,22 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 2H), 1,97-1,85 (м, 2H), 1,82-1,70 (м, 3H), 1,70-1,61 (м, 1H), 1,59-1,42 (с, 10H), 1,29-1,06 (м, 4H).

Пример 352. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-пропил)тиазол-2-карбоксамид



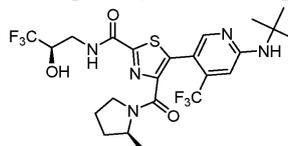
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{27}F_6N_5O_3S$ - 567,6; полученное m/z - 568,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23-8,17 (м, 1H), 7,75-7,60 (м, 1H), 6,72-6,64 (м, 1H), 5,00-4,90 (м, 1H), 4,29-4,20 (м, 2H), 4,20-4,12 (к, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,68-3,57 (м, 1H), 3,47-3,36 (м, 1H), 2,12-2,07 (м, 1H), 2,01-1,87 (м, 1H), 1,84-1,73 (м, 1H), 1,67-1,60 (м, 2H), 1,54-1,47 (с, 9H), 1,34-1,07 (м, 3H).

Пример 353. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(S*)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропилтиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250x30 мм, подвижная фаза: 90% CO_2 , 10% i -PrOH (0,3% i -PrNH₂)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{27}F_6N_5O_3S$ - 567,6; полученное m/z - 568,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05-7,99 (м, 1H), 7,76-7,62 (м, 1H), 6,62-6,54 (с, 1H), 5,08-4,97 (с, 1H), 4,14-3,82 (м, 3H), 3,51-3,20 (м, 3H), 2,02-1,90 (м, 1H), 1,88-1,75 (м, 1H), 1,71-1,59 (м, 1H), 1,49-1,31 (м, 10H), 1,18-0,91 (м, 4H).

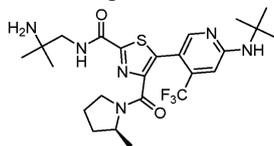
Пример 354. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(R*)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропилтиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-

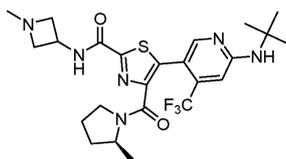
метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 90% CO₂, 10% i-PrOH (0,3% i-PrNH₂)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₂₇F₆N₅O₃S - 567,6; полученное m/z - 568,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,06-8,02 (м, 1H), 7,76-7,63 (м, 1H), 6,60-6,55 (м, 1H), 5,03-4,91 (м, 1H), 4,16-4,01 (м, 2H), 3,99-3,83 (м, 1H), 3,52-3,41 (м, 2H), 3,34-3,21 (м, 1H), 2,02-1,91 (м, 1H), 1,84-1,72 (м, 1H), 1,70-1,61 (м, 1H), 1,48-1,32 (м, 10H), 1,14-0,99 (м, 4H).

Пример 355. N-(2-Амино-2-метилпропил)-5-[6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамида



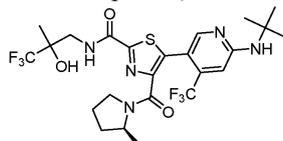
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 2-метилпропан-1,2-диамин вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₃₃F₃N₆O₂S - 526,6; полученное m/z - 527,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,22-8,15 (с, 1H), 7,72-7,62 (м, 1H), 6,69-6,62 (с, 1H), 5,12-5,01 (м, 1H), 4,37-4,08 (м, 1H), 3,67-3,27 (м, 4H), 2,13-2,01 (м, 1H), 2,00-1,85 (м, 1H), 1,83-1,69 (м, 1H), 1,60-1,40 (м, 11H), 1,30-1,10 (м, 10H).

Пример 356. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-(1-метилазетидин-3-ил)-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамида



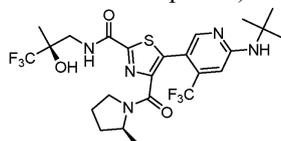
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 1-метилазетидин-3-амин вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₃₁F₃N₆O₂S - 524,6; полученное m/z - 525,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,14-8,07 (м, 1H), 7,54-7,39 (м, 1H), 6,58-6,52 (м, 1H), 4,91-4,80 (м, 1H), 4,69-4,54 (м, 1H), 4,21-4,07 (м, 1H), 3,70-3,57 (м, 2H), 3,43-3,24 (м, 2H), 3,09-2,95 (м, 1H), 2,34-2,25 (м, 3H), 2,06-1,93 (м, 1H), 1,90-1,77 (м, 2H), 1,70-1,63 (м, 1H), 1,53-1,32 (м, 10H), 1,19-0,97 (м, 3H).

Пример 357. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя 3-амино-1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₉F₆N₅O₃S - 581,6; полученное m/z - 582,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,21-8,16 (с, 1H), 7,67-7,54 (м, 1H), 6,67-6,63 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,94-4,88 (с, 1H), 4,28-4,18 (м, 1H), 4,18-4,09 (к, J=7,2 Гц, 1H), 3,87-3,69 (м, 2H), 1,63-1,58 (м, 2H), 3,47-3,37 (м, 1H), 2,12-2,03 (м, 2H), 1,97-1,85 (м, 1H), 1,82-1,72 (м, 1H), 1,50-1,46 (с, 9H), 1,46-1,44 (с, 3H), 1,28-1,23 (м, 2H).

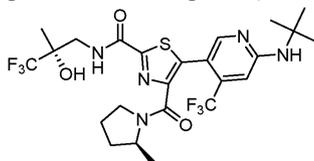
Пример 358. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((S*)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя 3-амино-

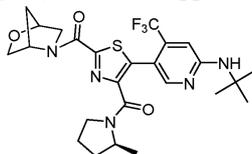
1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 90% CO₂, 10% смесь АСN/MeOH 90/10 об. /об.). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₉F₆N₅O₃S - 581,6; полученное m/z - 581,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18-8,11 (м, 1H), 7,76-7,66 (м, 1H), 6,69-6,61 (с, 1H), 5,09-4,99 (м, 1H), 4,60-4,27 (с, 1H), 4,25-4,10 (м, 1H), 3,85-3,62 (м, 2H), 3,62-3,30 (м, 2H), 2,13-1,99 (м, 1H), 1,97-1,80 (м, 2H), 1,79-1,67 (м, 1H), 1,64-1,36 (м, 12H), 1,31-1,04 (м, 3H).

Пример 359. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(R*)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид



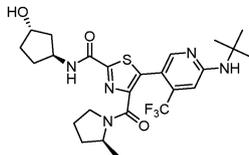
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя 3-амино-1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 90% CO₂, 10% смесь АСN/MeOH 90/10 об. /об.). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₉F₆N₅O₃S - 581,6; полученное m/z - 581,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18-8,08 (м, 1H), 7,83-7,66 (м, 1H), 6,70-6,59 (с, 1H), 5,11-5,01 (с, 1H), 4,78-4,48 (с, 1H), 4,31-4,10 (м, 1H), 3,86-3,72 (м, 1H), 3,72-3,59 (м, 1H), 3,60-3,28 (м, 2H), 2,12-1,98 (м, 1H), 1,98-1,80 (м, 1H), 1,80-1,66 (м, 1H), 1,66-1,35 (с, 13H), 1,25-1,04 (м, 3H).

Пример 360. [5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбонил]тиазол-4-ил]-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метанол



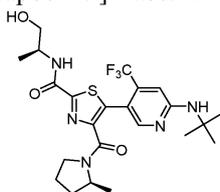
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₀F₃N₅O₃S - 537,6; полученное m/z - 538,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,17-8,13 (с, 1H), 6,65-6,59 (м, 1H), 5,00-4,93 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,76-4,70 (м, 1H), 4,24-4,08 (м, 2H), 4,05-3,88 (м, 3H), 3,72-3,62 (м, 1H), 3,51-3,42 (м, 2H), 2,12-1,86 (м, 5H), 1,82-1,71 (м, 1H), 1,48-1,42 (с, 9H), 1,29-1,20 (м, 3H).

Пример 361. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-[(1S,3S)-3-гидроксициклопентил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



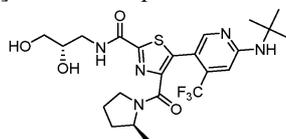
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1S,3S)-3-аминоциклопентан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₂F₃N₅O₃S - 539,6; полученное m/z - 540,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,19-8,15 (с, 1H), 7,21-7,09 (м, 1H), 6,67-6,61 (м, 1H), 5,03-4,95 (с, 1H), 4,70-4,57 (м, 1H), 4,53-4,44 (с, 1H), 4,25-4,08 (м, 1H), 3,64-3,50 (м, 1H), 3,38-3,31 (т, J=6,7 Гц, 1H), 2,43-2,29 (м, 1H), 2,25-2,00 (м, 3H), 1,99-1,92 (с, 1H), 1,92-1,79 (м, 2H), 1,77-1,66 (м, 2H), 1,66-1,56 (м, 1H), 1,55-1,48 (м, 1H), 1,48-1,42 (с, 9H), 1,28-1,20 (м, 3H).

Пример 362. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



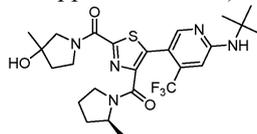
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (S)-2-аминопропан-1-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}F_3N_5O_3S$ - 513,6; полученное m/z - 514,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12-8,05 (с, 1H), 7,40-7,27 (м, 1H), 6,61-6,54 (м, 1H), 5,04-4,92 (м, 1H), 4,19-4,01 (м, 2H), 3,70-3,45 (м, 2H), 3,33-3,25 (дд, $J=7,3, 5,2$ Гц, 1H), 3,03-2,86 (м, 1H), 2,04-1,90 (м, 2H), 1,87-1,72 (м, 1H), 1,70-1,59 (м, 1H), 1,48-1,33 (с, 10H), 1,28-0,94 (м, 6H).

Пример 363. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-[(2S)-2,3-дигидроксипропил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



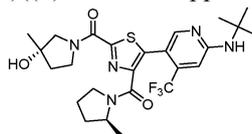
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (S)-3-аминопропан-1,2-диол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}F_3N_5O_4S$ - 529,6; полученное m/z - 530,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18-8,12 (м, 1H), 7,94-7,81 (м, 1H), 6,69-6,61 (м, 1H), 5,18-5,10 (м, 1H), 4,30-4,08 (м, 1H), 3,95-3,86 (м, 2H), 3,69-3,58 (м, 4H), 3,55-3,49 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,94-1,81 (м, 1H), 1,76-1,68 (м, 1H), 1,54-1,40 (м, 10H), 1,27-1,02 (м, 4H).

Пример 364. (5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-4-ил)((S)-2-метилпирролидин-1-ил)метанон



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 3-метилпирролидин-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 539,6; полученное m/z - 540,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21-8,15 (м, 1H), 6,67-6,60 (м, 1H), 4,90-4,86 (с, 1H), 4,50-4,36 (м, 1H), 4,34-4,10 (м, 2H), 3,98-3,79 (м, 2H), 3,64-3,46 (м, 2H), 2,15-2,01 (м, 2H), 1,97-1,89 (м, 1H), 1,84-1,76 (м, 1H), 1,66-1,61 (с, 2H), 1,61-1,50 (м, 4H), 1,49-1,45 (с, 9H), 1,30-1,02 (м, 3H).

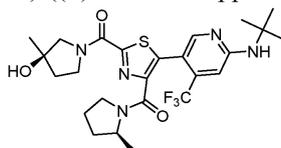
Пример 365. (5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-((S*)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-4-ил)((S)-2-метилпирролидин-1-ил)метанон



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 3-метилпирролидин-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux Cellulose-2, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 50% CO_2 , 50% смесь $ACN/MeOH$ 90/10 об./об.). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 539,6; полученное m/z - 539,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19-8,11 (дд, $J=3,2, 2,2$ Гц, 1H), 6,68-6,58 (м, 1H), 5,10-4,98 (с, 1H), 4,58-4,24 (м, 1H), 4,25-4,11 (м, 1H), 3,92-3,75 (м, 2H), 3,62-3,43 (м, 2H), 2,81-2,55 (с, 1H), 2,17-1,81 (м, 5H), 1,79-1,55

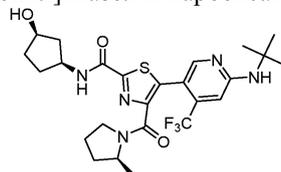
(м, 1H), 1,52-1,38 (м, 13H), 1,26-1,01 (м, 3H).

Пример 366. (5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-((R*)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-4-ил)-((S)-2-метилпирролидин-1-ил)метанол



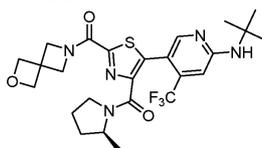
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 3-метилпирролидин-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux Cellulose-2, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 50% CO₂, 50% смесь ACN/MeOH 90/10 об./об.). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₂F₃N₅O₃S - 539,6; полученное m/z - 539,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20-8,10 (т, J=3,3 Гц, 1H), 6,67-6,59 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,11-5,00 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,43-4,29 (м, 1H), 4,29-4,13 (м, 2H), 3,94-3,76 (м, 2H), 3,60-3,45 (м, 2H), 2,15-1,68 (м, 6H), 1,58-1,41 (м, 13H), 1,26-1,06 (м, 3H).

Пример 367. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-N-[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



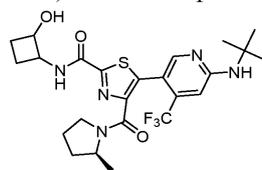
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1R,3S)-3-аминоциклопентан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₂F₃N₅O₃S - 539,6; полученное m/z - 540,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20-8,13 (м, 1H), 7,94-7,86 (м, 1H), 6,69-6,64 (м, 1H), 5,16-5,06 (м, 1H), 4,61-4,48 (м, 1H), 4,48-4,40 (с, 1H), 4,24-4,09 (м, 1H), 3,66-3,37 (м, 2H), 2,92-2,73 (м, 1H), 2,23-2,09 (м, 2H), 2,07-2,03 (с, 1H), 1,98-1,71 (м, 5H), 1,57-1,42 (м, 10H), 1,30-1,08 (м, 4H).

Пример 368. [5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-2-(6-окса-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)тиазол-4-ил]-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метанол



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₀F₃N₅O₃S - 537,6; полученное m/z - 538,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,19-8,11 (м, 1H), 6,67-6,58 (м, 1H), 5,01-4,80 (м, 7H), 4,44-4,34 (м, 2H), 4,25-4,08 (м, 1H), 3,65-3,44 (м, 2H), 2,14-2,03 (м, 1H), 2,03-1,90 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 1H), 1,62-1,53 (м, 1H), 1,51-1,40 (с, 9H), 1,29-1,02 (м, 3H).

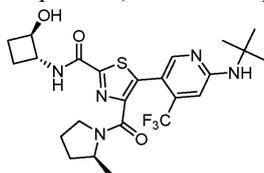
Пример 369. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(транс-2-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метил-

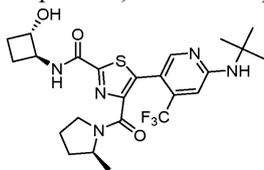
пирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_3N_5O_3S$ - 525,6; полученное m/z - 526,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22-8,13 (с, 1H), 7,52-7,38 (м, 1H), 6,66-6,58 (м, 1H), 4,98-4,89 (с, 1H), 4,25-4,00 (м, 3H), 3,63-3,31 (м, 3H), 2,29-2,12 (м, 2H), 2,11-1,98 (м, 1H), 1,95-1,83 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,57-1,41 (м, 10H), 1,29-1,00 (м, 4H).

Пример 370. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-((1R*,2R*)-2-гидроксициклобутан-1-карбонил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



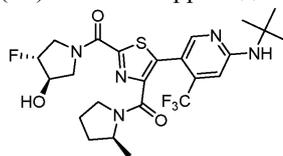
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 85% CO_2 , 15% EtOH (0,3% $i-PrNH_2$)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_3N_5O_3S$ - 525,6; полученное m/z - 525,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21-8,12 (с, 1H), 7,52-7,37 (м, 1H), 6,67-6,58 (м, 1H), 4,98-4,87 (м, 1H), 4,26-4,01 (м, 3H), 3,63-3,31 (м, 2H), 2,27-2,13 (м, 2H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,80-1,69 (м, 2H), 1,57-1,48 (м, 2H), 1,27-1,20 (м, 3H), 1,48-1,43 (м, 9H), 1,07-1,02 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 371. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-((1S*,2S*)-2-гидроксициклобутан-1-карбонил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



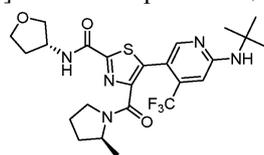
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 85% CO_2 , 15% EtOH (0,3% $i-PrNH_2$)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_3N_5O_3S$ - 525,6; полученное m/z - 525,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22-8,13 (с, 1H), 7,53-7,38 (м, 1H), 6,67-6,60 (м, 1H), 5,01-4,91 (с, 1H), 4,27-4,00 (м, 3H), 3,62-3,29 (м, 2H), 2,28-2,12 (м, 2H), 2,12-1,97 (м, 1H), 1,97-1,81 (м, 1H), 1,81-1,66 (м, 2H), 1,60-1,48 (м, 2H), 1,48-1,41 (с, 9H), 1,27-1,21 (м, 3H), 1,07-1,02 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 372. [5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-2-[(3R,4R)-3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-карбонил]тиазол-4-ил]-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метанол



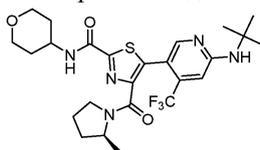
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}F_4N_5O_3S$ - 543,6; полученное m/z - 543,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17-8,08 (м, 1H), 6,70-6,62 (м, 1H), 5,15-4,88 (м, 2H), 4,63-4,31 (м, 3H), 4,24-4,10 (м, 2H), 4,05-3,78 (м, 2H), 1,81-1,70 (м, 1H), 3,62-3,39 (м, 2H), 2,13-2,00 (м, 1H), 1,99-1,83 (м, 1H), 1,49-1,41 (м, 10H), 1,28-1,18 (м, 3H).

Пример 373. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]тиазол-2-карбоксамид



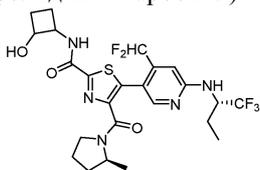
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (R)-тетрагидрофуран-3-амин вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}F_3N_5O_3S$ - 525,6; полученное m/z - 525,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21-8,15 (с, 1H), 7,41-7,29 (м, 1H), 6,67-6,60 (м, 1H), 5,04-4,97 (м, 1H), 4,77-4,67 (м, 1H), 4,25-4,08 (м, 1H), 4,08-3,98 (м, 1H), 3,98-3,90 (м, 1H), 3,90-3,80 (м, 2H), 3,46-3,29 (м, 1H), 2,44-2,30 (м, 1H), 2,11-1,82 (м, 4H), 1,80-1,68 (м, 1H), 1,58-1,49 (м, 1H), 1,49-1,41 (с, 9H), 1,27-1,04 (м, 3H).

Пример 374. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(трифторметил)-3-пиридил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]-N-тетрагидропиран-4-ил-тиазол-2-карбоксаимид



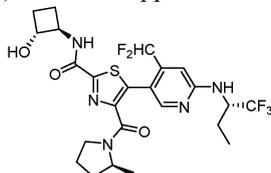
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя тетрагидро-2H-пиран-4-амин вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 107) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}F_3N_5O_3S$ - 539,6; полученное m/z - 539,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21-8,13 (с, 1H), 7,20-7,09 (м, 1H), 6,70-6,63 (м, 1H), 5,19-5,11 (м, 1H), 4,27-4,08 (м, 2H), 4,06-3,98 (м, 2H), 3,59-3,50 (м, 2H), 3,37-3,32 (м, 1H), 2,11-1,98 (м, 4H), 1,94-1,82 (м, 1H), 1,77-1,60 (м, 3H), 1,56-1,48 (м, 1H), 1,48-1,42 (с, 9H), 1,27-1,06 (м, 3H).

Пример 375. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(транс-2-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимид



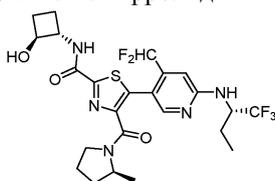
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 561,6; полученное m/z - 561,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11-8,01 (м, 1H), 7,47-7,34 (м, 1H), 6,95-6,73 (м, 1H), 4,86-4,72 (м, 2H), 4,32-4,01 (м, 3H), 3,61-3,53 (д, $J=7,9$, 6,1 Гц, 1H), 3,49-3,19 (м, 2H), 2,29-2,14 (м, 2H), 2,11-1,83 (м, 3H), 1,83-1,71 (м, 1H), 1,69-1,48 (м, 4H), 1,28-1,17 (м, 3H), 1,09-0,94 (м, 4H).

Пример 376. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(((1R*,2R*)-2-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксаимид



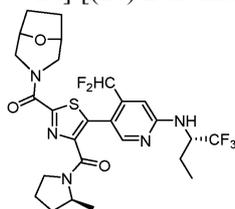
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux amylose 2, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 75% CO_2 , 25% *i*-PrOH (0,3% *i*-PrNH₂)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 561,6; полученное m/z - 561,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,01 (м, 1H), 7,52-7,40 (м, 1H), 6,78-6,75 (м, 1H), 5,09-5,02 (м, 1H), 4,85-4,71 (с, 1H), 4,31-3,99 (м, 3H), 3,60-3,53 (м, 1H), 3,47-3,29 (м, 1H), 2,27-2,15 (м, 2H), 2,09-1,86 (м, 4H), 1,81-1,70 (м, 2H), 1,68-1,48 (м, 3H), 1,27-1,18 (м, 3H), 1,08-0,96 (м, 4H).

Пример 377. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(((1S*,2S*)-2-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



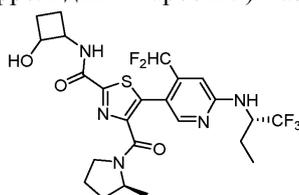
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux amylose 2, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 75% CO₂, 25% i-PrOH (0,3% i-PrNH₂)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₈F₅N₅O₃S - 561,6; полученное m/z - 561,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,10-8,01 (м, 1H), 7,58-7,42 (м, 1H), 6,81-6,73 (м, 1H), 5,25-5,16 (м, 1H), 4,84-4,73 (с, 1H), 4,27-4,07 (м, 3H), 3,60-3,53 (м, 1H), 3,44-3,31 (м, 1H), 2,26-2,14 (м, 2H), 2,08-1,87 (м, 3H), 1,80-1,69 (м, 2H), 1,68-1,48 (м, 3H), 1,27-1,18 (м, 4H), 1,07-0,97 (м, 4H).

Пример 378. [5-[4-(Дифторметил)-6-[[1(S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)тиазол-4-ил]-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метанол



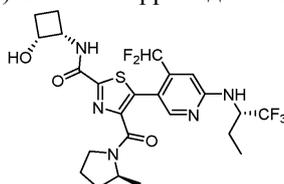
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₆H₃₀F₅N₅O₃S - 587,6; полученное m/z - 587,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,07-8,02 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,81-6,72 (м, 1H), 5,20-5,05 (м, 2H), 4,77 (уш. с, 1H), 4,52-4,39 (м, 2H), 4,37-4,29 (м, 1H), 4,26-4,17 (м, 1H), 3,62-3,51 (м, 2H), 3,48-3,41 (м, 1H), 3,22 (уш. д, J=13,2 Гц, 1H), 2,20-1,81 (м, 8H), 1,84-1,77 (м, 1H), 1,68-1,53 (м, 2H), 1,29-1,20 (м, 2H), 1,06-0,98 (м, 3H).

Пример 379. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(цис-2-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



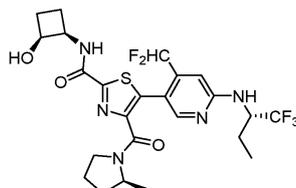
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя цис-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₈F₅N₅O₃S - 561,6; полученное m/z - 561,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,09-8,00 (м, 1H), 7,83-7,75 (м, 1H), 6,81-6,74 (м, 1H), 4,85-4,72 (м, 2H), 4,63-4,49 (м, 2H), 4,40-4,16 (м, 1H), 3,63-3,36 (м, 2H), 2,57-2,44 (м, 1H), 2,36-2,14 (м, 3H), 2,11-1,84 (м, 4H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,69-1,50 (м, 3H), 1,24-1,20 (м, 2H), 1,08-1,02 (м, 4H).

Пример 380. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(((1S*,2R*)-2-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



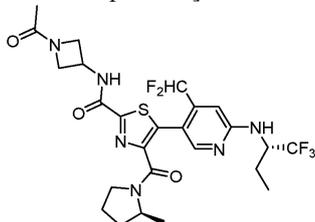
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя цис-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 90% CO₂, 10% MeOH (0,3% i-PrNH₂)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₈F₅N₅O₃S - 561,6; полученное m/z - 561,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,09-7,99 (м, 1H), 7,98-7,90 (м, 1H), 6,82-6,72 (м, 1H), 5,40-5,27 (м, 1H), 4,86-4,71 (м, 1H), 4,60-4,47 (м, 2H), 4,36-4,08 (м, 1H), 3,63-3,30 (м, 3H), 2,32-2,12 (м, 3H), 2,08-1,83 (м, 4H), 1,81-1,71 (м, 1H), 1,68-1,57 (м, 1H), 1,28-1,13 (м, 4H), 1,10-0,96 (м, 4H).

Пример 381. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1R*,2S*)-2-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



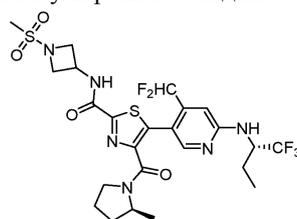
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя цис-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 90% CO₂, 10% MeOH (0,3% i-PrNH₂)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₈F₅N₅O₃S - 561,6; полученное m/z - 561,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,09-8,00 (м, 1H), 7,99-7,91 (м, 1H), 6,86-6,71 (м, 1H), 5,51-5,37 (м, 1H), 4,86-4,72 (м, 1H), 4,58-4,46 (м, 2H), 4,40-4,08 (м, 1H), 3,72-3,30 (м, 3H), 2,34-2,11 (м, 2H), 2,09-1,83 (м, 4H), 1,81-1,70 (м, 1H), 1,70-1,57 (м, 1H), 1,57-1,47 (м, 1H), 1,28-1,13 (м, 4H), 1,10-0,96 (м, 4H).

Пример 382. N-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-5-[4-(дифторметил)-6-[[1(S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя 1-(3-аминоазетидин-1-ил)этан-1-она HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₂₉F₅N₆O₃S - 588,6; полученное m/z - 588,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,10-8,00 (м, 1H), 7,74-7,62 (м, 1H), 6,93-6,65 (м, 2H), 5,25-5,15 (м, 1H), 4,92-4,74 (м, 2H), 4,57-4,51 (м, 1H), 4,46-4,38 (м, 1H), 4,26-3,99 (м, 3H), 3,61-3,31 (м, 2H), 2,10-1,93 (м, 3H), 1,93-1,90 (с, 3H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,68-1,51 (м, 2H), 1,26-1,17 (м, 2H), 1,08-0,96 (м, 4H).

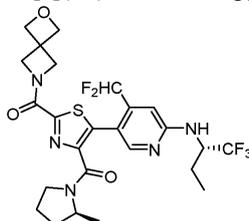
Пример 383. 5-[4-(Дифторметил)-6-[[1(S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]-N-(1-метилсульфонил)азетидин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 1-(метилсульфонил)азетидин-3-амин вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-

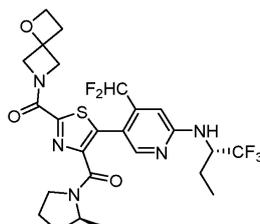
(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}F_3N_6O_4S_2$ - 624,8; полученное m/z - 624,8 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,00 (м, 1H), 7,68-7,59 (м, 1H), 6,80-6,73 (м, 2H), 5,07-4,98 (м, 1H), 4,92-4,73 (м, 2H), 4,26-4,17 (м, 3H), 4,16-4,08 (м, 2H), 3,62-3,31 (м, 2H), 2,98-2,93 (м, 3H), 2,11-2,01 (м, 1H), 2,01-1,88 (м, 2H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,69-1,52 (м, 2H), 1,28-1,21 (м, 2H), 1,07-0,97 (м, 4H).

Пример 384. [5-[4-(Дифторметил)-6-[[1(S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-2-(6-окса-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)тиазол-4-ил]-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метанол



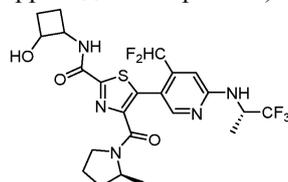
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан гемиоксалат вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 573,6; полученное m/z - 573,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06-7,98 (м, 1H), 6,78-6,73 (м, 1H), 5,11-5,03 (м, 1H), 4,91-4,73 (м, 7H), 4,42-4,37 (м, 2H), 4,26-4,18 (м, 1H), 3,62-3,44 (м, 2H), 2,13-2,03 (м, 1H), 2,00-1,92 (м, 2H), 1,90-1,75 (м, 2H), 1,71-1,54 (м, 2H), 1,28-1,22 (м, 2H), 1,06-0,97 (м, 4H).

Пример 385. [5-[4-(Дифторметил)-6-[[1(S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-2-(3-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)тиазол-4-ил]-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метанол



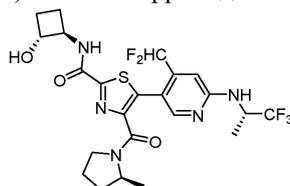
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя 1-окса-6-азаспиро[3.3]гептана гемиоксалат вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 573,6; полученное m/z - 573,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05-7,98 (м, 1H), 6,78-6,72 (м, 1H), 5,21-5,09 (м, 1H), 4,93-4,73 (м, 3H), 4,63-4,53 (м, 2H), 4,47-4,41 (м, 2H), 4,27-4,15 (м, 1H), 3,70-3,41 (м, 2H), 2,98-2,89 (м, 2H), 2,13-2,03 (м, 1H), 2,01-1,75 (м, 4H), 1,73-1,52 (м, 2H), 1,28-1,19 (м, 2H), 1,06-0,92 (м, 4H).

Пример 386. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(транс-2-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



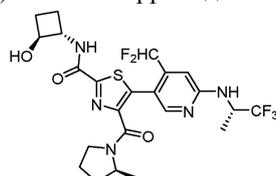
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}F_5N_5O_3S$ - 547,5; полученное m/z - 547,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11-8,02 (м, 1H), 7,44-7,32 (м, 1H), 6,79-6,70 (м, 1H), 5,00-4,85 (м, 2H), 4,32-4,02 (м, 3H), 3,62-3,31 (м, 2H), 3,25-3,15 (м, 1H), 2,28-2,15 (м, 2H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,97-1,86 (м, 1H), 1,82-1,72 (м, 1H), 1,68-1,61 (м, 2H), 1,60-1,49 (м, 1H), 1,44-1,39 (м, 3H), 1,29-1,20 (м, 3H), 1,02-0,96 (м, 1H).

Пример 387. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(((1R*,2R*)-2-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



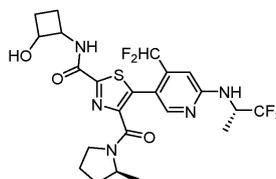
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux amylose 2, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 75% CO₂, 25% i-PrOH). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₂₆F₅N₅O₃S - 547,5; полученное m/z - 547,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,11-8,00 (м, 1H), 7,49-7,36 (м, 1H), 6,77-6,68 (д, J=14,9 Гц, 1H), 5,23-5,11 (м, 1H), 5,02-4,87 (м, 1H), 4,35-4,12 (м, 2H), 4,13-4,03 (м, 1H), 3,61-3,53 (м, 1H), 3,53-3,43 (м, 1H), 3,41-3,30 (м, 1H), 2,27-2,14 (м, 2H), 2,10-1,98 (м, 1H), 1,98-1,83 (м, 2H), 1,82-1,71 (м, 2H), 1,68-1,49 (м, 2H), 1,44-1,36 (м, 3H), 1,26-1,21 (м, 2H), 1,01-0,95 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 388. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(((1S*,2S*)-2-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



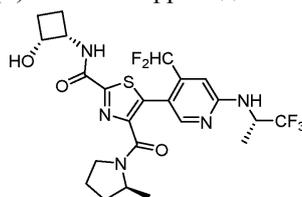
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux amylose 2, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 75% CO₂, 25% i-PrOH). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₂₆F₅N₅O₃S - 547,5; полученное m/z - 547,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,10-8,00 (м, 1H), 7,57-7,44 (м, 1H), 6,76-6,66 (м, 1H), 5,60-5,43 (м, 1H), 5,03-4,85 (м, 1H), 4,32-4,08 (м, 3H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,42-3,31 (м, 1H), 2,28-2,12 (м, 2H), 2,11-1,98 (м, 1H), 1,98-1,83 (м, 1H), 1,83-1,68 (м, 2H), 1,69-1,47 (м, 2H), 1,44-1,36 (м, 3H), 1,27-1,17 (м, 3H), 1,03-0,96 (м, 1H).

Пример 389. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(цис-2-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



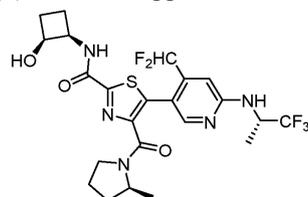
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя цис-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₂₆F₅N₅O₃S - 547,5; полученное m/z - 547,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,10-8,02 (м, 1H), 7,82-7,72 (м, 1H), 6,79-6,71 (м, 1H), 5,00-4,81 (м, 2H), 4,64-4,50 (м, 2H), 4,25-4,15 (м, 1H), 3,63-3,38 (м, 2H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,33-2,25 (м, 1H), 2,22-2,13 (м, 1H), 2,06-1,91 (м, 2H), 1,83-1,72 (м, 1H), 1,61-1,52 (м, 3H), 1,44-1,38 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,27-1,21 (м, 3H), 1,09-1,04 (м, 1H).

Пример 390. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(((1S*,2R*)-2-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



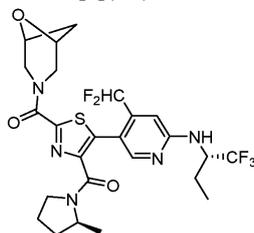
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя цис-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux amylose 2, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 75% CO₂, 25% i-PrOH). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₂₆F₅N₅O₃S - 547,5; полученное m/z - 547,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,08-8,00 (м, 1H), 7,96-7,89 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,74-6,66 (м, 1H), 5,61-5,45 (м, 1H), 5,02-4,87 (м, 1H), 4,57-4,35 (м, 2H), 4,23-3,98 (м, 1H), 3,60-3,49 (м, 1H), 3,44-3,35 (м, 1H), 2,34-2,12 (м, 3H), 2,10-1,86 (м, 4H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,68-1,49 (м, 1H), 1,42-1,35 (м, 3H), 1,28-1,17 (м, 3H), 1,09-1,00 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 391. 5-(4-(Дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(((1R*,2S*)-2-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



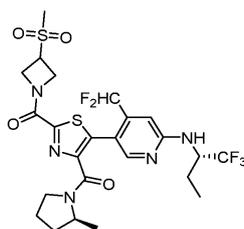
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя цис-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux amylose 2, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 75% CO₂, 25% i-PrOH). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₂₆F₅N₅O₃S - 547,5; полученное m/z - 547,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,09-8,00 (м, 1H), 7,97-7,88 (м, 1H), 6,75-6,67 (м, 1H), 5,53-5,38 (м, 1H), 5,03-4,86 (м, 1H), 4,60-4,46 (м, 2H), 4,40-4,13 (м, 1H), 3,63-3,47 (м, 1H), 3,46-3,36 (м, 1H), 2,33-2,20 (м, 2H), 2,20-2,11 (м, 1H), 2,09-1,81 (м, 4H), 1,81-1,62 (м, 1H), 1,59-1,48 (м, 1H), 1,43-1,36 (м, 3H), 1,27-1,18 (м, 3H), 1,10-1,02 (д, J=6,4 Гц, 1H).

Пример 392. [5-[4-(Дифторметил)-6-[[1(S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-2-(6-окса-3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-карбонил)тиазол-4-ил]-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метанол



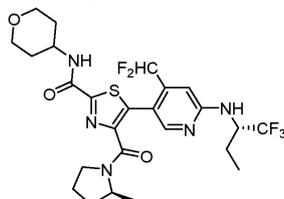
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя 6-окса-3-азабицикло[3,1,1]гептана TsOH вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₂₈F₅N₅O₃S - 573,6; полученное m/z - 573,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,09-8,00 (м, 1H), 6,81-6,74 (м, 1H), 5,54-5,42 (м, 1H), 4,85-4,59 (м, 4H), 4,44-4,33 (м, 1H), 4,32-4,17 (м, 1H), 4,16-4,04 (м, 1H), 3,94-3,86 (м, 1H), 3,66-3,55 (м, 1H), 3,54-3,42 (м, 1H), 3,36-3,27 (м, 1H), 2,11-2,02 (м, 1H), 2,00-1,84 (м, 4H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,71-1,52 (м, 2H), 1,29-1,19 (м, 2H), 1,08-0,93 (м, 4H).

Пример 393. [5-[4-(Дифторметил)-6-[[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-2-(3-метилсульфонилазетидин-1-карбонил)тиазол-4-ил]-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метанон



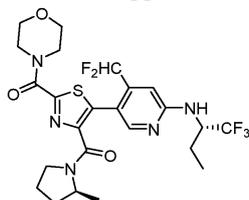
В круглодонную колбу на 25 мл добавляли этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (0,25 г, 0,48 ммоль, промежуточное соединение 104: стадия B), DIPEA (0,3 мл, 1,7 ммоль), воду (2 мл) и EtOH (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. Содержимое охлаждали до комнатной температуры и pH доводили до приблизительно 4 при помощи 1 М водного раствора соляной кислоты. Затем смесь троекратно экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный материал помещали в ДХМ (5 мл), охлаждали до 0°C, затем добавляли оксалилхлорид (60 мкл, 0,67 ммоль) и DMF (8 мкл) в азотной атмосфере. Реакционный раствор перемешивали при температуре 0°C в течение 25 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 мин. После этого реакционный раствор концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный материал затем повторно растворяли в ДХМ (5 мл), охлаждали до 0°C в азотной атмосфере, после этого добавляли 3-метилсульфонилазетидин (78,7 мг, 0,58 ммоль) и DIPEA (0,23 мл, 1,4 ммоль). Содержимое оставляли перемешиваться при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 дней. После этого реакционный раствор повторно охлаждали до 0°C, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Содержимое переносили в разделительную воронку и троекратно экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток растворяли в хлороформе и очищали при помощи FCC (0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₄H₂₈F₅N₅O₄S₂ - 609,6; полученное m/z - 609,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,07-7,99 (м, 1H), 6,80-6,71 (м, 1H), 5,22-5,14 (м, 1H), 5,11-4,94 (м, 2H), 4,85-4,72 (м, 1H), 4,59-4,49 (м, 2H), 4,23-4,09 (м, 2H), 3,61-3,49 (м, 1H), 3,47-3,39 (м, 1H), 2,99-2,93 (м, 3H), 2,12-2,01 (м, 1H), 2,00-1,89 (м, 2H), 1,86-1,74 (м, 1H), 1,69-1,49 (м, 2H), 1,27-1,16 (м, 3H), 1,07-0,94 (м, 4H).

Пример 394. 5-[4-(Дифторметил)-6-[[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]-N-тетрагидропиран-4-ил-тиазол-2-карбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя тетрагидро-2H-пиран-4-амин вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₀F₅N₅O₃S - 575,6; полученное m/z - 575,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,10-8,00 (м, 1H), 7,16-7,04 (м, 1H), 6,82-6,75 (м, 1H), 5,34-5,24 (м, 1H), 4,86-4,74 (м, 1H), 4,28-4,13 (м, 2H), 4,06-3,97 (м, 2H), 3,59-3,51 (м, 3H), 3,45-3,31 (м, 1H), 2,09-1,85 (м, 6H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,71-1,49 (м, 4H), 1,24-1,19 (м, 2H), 1,07-1,00 (м, 4H).

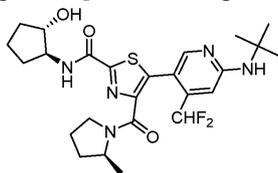
Пример 395. [5-[4-(Дифторметил)-6-[[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-2-(морфолин-4-карбонил)тиазол-4-ил]-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метанон



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя морфолин вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-

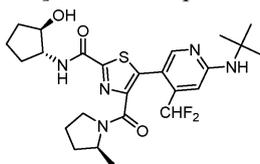
ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 561,6; полученное m/z - 561,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08-8,00 (м, 1H), 6,80-6,72 (м, 1H), 5,23-5,11 (м, 1H), 4,84-4,71 (м, 1H), 4,52-4,27 (м, 2H), 4,25-4,16 (м, 1H), 3,89-3,74 (м, 6H), 3,64-3,39 (м, 2H), 2,10-2,01 (м, 1H), 2,01-1,83 (м, 3H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,69-1,50 (м, 2H), 1,23-1,20 (м, 2H), 1,06-0,99 (м, 4H).

Пример 396. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамида



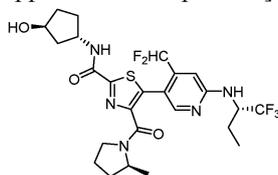
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1S,2S)-2-аминоциклопентан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 106) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 521,6; полученное m/z - 522,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-7,99 (м, 1H), 7,35-7,23 (м, 1H), 6,75-6,62 (м, 1H), 5,01-4,92 (м, 1H), 4,26-4,11 (м, 2H), 4,09-4,00 (м, 1H), 4,00-3,92 (с, 1H), 3,63-3,51 (м, 1H), 3,38-3,27 (м, 1H), 2,33-2,21 (м, 1H), 2,13-1,98 (м, 2H), 1,99-1,81 (м, 3H), 1,81-1,69 (м, 3H), 1,67-1,57 (м, 1H), 1,57-1,48 (м, 1H), 1,48-1,43 (с, 9H), 1,24-1,18 (м, 2H), 1,03-0,96 (м, 1H).

Пример 397. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамида



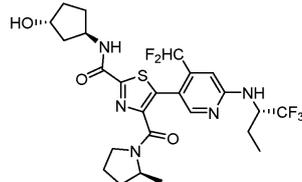
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 106) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 521,6; полученное m/z - 522,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-7,97 (м, 1H), 7,36-7,25 (м, 1H), 6,74-6,62 (м, 1H), 5,03-4,93 (м, 1H), 4,26-4,10 (м, 2H), 4,10-4,01 (м, 1H), 4,02-3,95 (с, 1H), 3,61-3,52 (м, 1H), 3,38-3,27 (м, 1H), 2,32-2,21 (м, 1H), 2,13-2,00 (м, 2H), 1,98-1,81 (м, 3H), 1,81-1,67 (м, 3H), 1,67-1,57 (м, 1H), 1,57-1,48 (м, 1H), 1,48-1,42 (м, 9H), 1,24-1,19 (м, 2H), 1,03-0,96 (м, 1H).

Пример 398. 5-[4-(Дифторметил)-6-[[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1S,3S)-3-гидроксициклопентил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамида



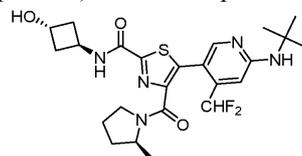
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1S,3S)-3-аминоциклопентан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 575,6; полученное m/z - 575,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,00 (м, 1H), 7,22-7,08 (м, 1H), 6,82-6,74 (м, 1H), 5,19-5,09 (м, 1H), 4,84-4,73 (с, 1H), 4,69-4,58 (м, 1H), 4,53-4,44 (м, 1H), 4,26-4,15 (м, 1H), 3,62-3,51 (м, 1H), 3,42-3,28 (м, 1H), 2,42-2,31 (м, 1H), 2,23-2,01 (м, 4H), 2,01-1,67 (м, 6H), 1,67-1,47 (м, 3H), 1,29-1,18 (м, 2H), 1,07-0,96 (м, 4H).

Пример 399. 5-[4-(Дифторметил)-6-[[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1R,3R)-3-гидроксициклопентил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



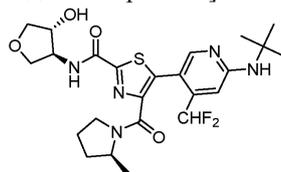
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1R,3R)-3-аминоциклопентан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 102) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 575,6; полученное m/z - 575,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,00 (м, 1H), 7,22-7,11 (м, 1H), 6,83-6,73 (м, 1H), 5,23-5,16 (м, 1H), 4,86-4,72 (с, 1H), 4,69-4,58 (м, 1H), 4,53-4,44 (м, 1H), 4,26-4,09 (м, 1H), 3,61-3,52 (м, 1H), 3,42-3,27 (м, 1H), 2,42-2,30 (м, 1H), 2,27-2,15 (м, 2H), 2,15-2,01 (м, 2H), 2,01-1,67 (м, 6H), 1,67-1,47 (м, 3H), 1,29-1,18 (м, 2H), 1,07-0,97 (м, 4H).

Пример 400. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



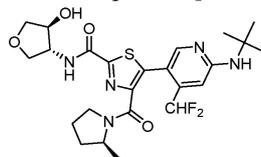
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1R,3R)-3-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 106) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{31}F_2N_5O_3S$ - 507,6; полученное m/z - 507,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06-7,98 (м, 1H), 7,49-7,36 (м, 1H), 6,76-6,62 (м, 1H), 5,11-5,01 (с, 1H), 4,71-4,51 (м, 2H), 4,30-4,07 (м, 1H), 3,64-3,52 (м, 1H), 3,40-3,11 (м, 2H), 2,53-2,36 (м, 4H), 2,13-1,99 (м, 1H), 1,99-1,82 (м, 2H), 1,82-1,68 (м, 1H), 1,68-1,49 (м, 1H), 1,49-1,41 (д, $J=9,1$ Гц, 9H), 1,32-1,17 (м, 2H), 1,04-0,93 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 401. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 106) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{31}F_2N_5O_4S$ - 523,6; полученное m/z - 523,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08-7,97 (м, 1H), 7,47-7,33 (м, 1H), 6,75-6,60 (м, 1H), 5,05-4,96 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,48-4,37 (м, 2H), 4,27-4,08 (м, 3H), 4,08-3,97 (с, 1H), 3,90-3,83 (м, 1H), 3,80-3,73 (м, 1H), 3,63-3,53 (м, 1H), 3,44-3,25 (м, 1H), 2,11-1,98 (м, 1H), 1,96-1,83 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 1H), 1,67-1,50 (м, 1H), 1,50-1,42 (с, 9H), 1,27-1,22 (м, 3H), 1,01-0,93 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

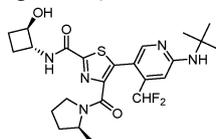
Пример 402. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (3S,4R)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 106) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирро-

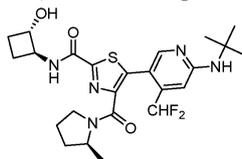
ролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{31}F_2N_5O_4S$ - 523,6; полученное m/z - 523,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07-7,98 (м, 1H), 7,47-7,36 (м, 1H), 6,76-6,59 (м, 1H), 5,05-4,96 (с, 1H), 4,48-4,37 (м, 2H), 4,26-4,09 (м, 3H), 4,09-4,00 (с, 1H), 3,90-3,82 (м, 1H), 3,81-3,73 (м, 1H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,38-3,26 (м, 1H), 2,11-2,00 (м, 1H), 1,99-1,82 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 1H), 1,59-1,49 (м, 1H), 1,49-1,42 (м, 9H), 1,31-1,18 (м, 3H), 1,02-0,96 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 403. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-((1R*,2R*)-2-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



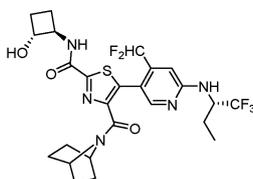
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 106) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-пирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux amylose 2, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 65% CO_2 , 35% i -PrOH (0,3% i -PrNH₂)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{31}F_2N_5O_3S$ - 507,6; полученное m/z - 507,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07-7,98 (м, 1H), 7,57-7,42 (м, 1H), 6,75-6,60 (м, 1H), 5,00-4,88 (с, 1H), 4,27-3,95 (м, 3H), 3,63-3,52 (м, 1H), 3,43-3,26 (м, 1H), 2,28-2,12 (м, 2H), 2,11-1,99 (м, 1H), 1,99-1,82 (м, 1H), 1,81-1,67 (м, 1H), 1,67-1,49 (м, 2H), 1,48-1,42 (с, 9H), 1,25-1,17 (м, 5H), 1,00-0,94 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 404. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-((1S*,2S*)-2-гидроксициклобутил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



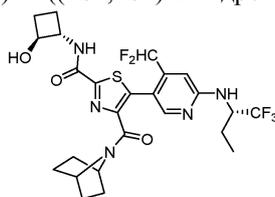
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 106) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux amylose 2, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 65% CO_2 , 35% i -PrOH (0,3% i -PrNH₂)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{31}F_2N_5O_3S$ - 507,6; полученное m/z - 508,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08-7,97 (м, 1H), 7,57-7,42 (м, 1H), 6,78-6,59 (м, 1H), 4,99-4,89 (с, 1H), 4,28-4,03 (м, 3H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,42-3,29 (м, 1H), 2,28-2,11 (м, 2H), 2,11-1,99 (м, 1H), 1,96-1,83 (м, 2H), 1,81-1,68 (м, 2H), 1,59-1,49 (м, 2H), 1,49-1,41 (с, 9H), 1,28-1,17 (м, 3H), 1,01-0,95 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 405. 4-(((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1R*,2R*)-2-гидроксициклобутил)тиазол-2-карбоксамид



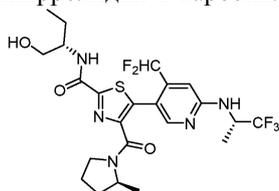
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 4-(((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 99) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux amylose 2, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 70% CO_2 , 30% i -PrOH (0,3% i -PrNH₂)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 573,6; полученное m/z - 573,8 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13-8,04 (с, 1H), 7,59-7,48 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,82-6,74 (м, 1H), 5,18-5,09 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 4,86-4,72 (м, 1H), 4,70-4,61 (м, 1H), 4,21-4,05 (м, 3H), 2,28-2,11 (м, 2H), 2,03-1,89 (м, 1H), 1,81-1,67 (м, 3H), 1,67-1,55 (м, 2H), 1,55-1,37 (м, 7H), 1,23-1,17 (м, 1H), 1,07-0,99 (м, 3H).

Пример 406. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1S*,2S*)-2-гидроксициклобутил)тиазол-2-карбоксамид



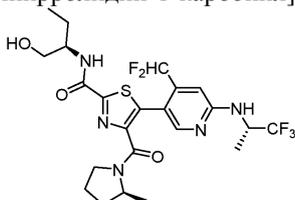
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя транс-2-аминоциклобутан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 99) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: Lux amylose 2, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 70% CO₂, 30% i-PrOH (0,3% i-PrNH₂)). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₂₈F₅N₅O₃S - 573,6; полученное m/z - 573,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11-8,06 (с, 1H), 7,52-7,45 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,79-6,75 (м, 1H), 5,03-4,95 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,85-4,73 (м, 1H), 4,71-4,62 (м, 1H), 4,22-4,04 (м, 3H), 2,28-2,13 (м, 2H), 2,04-1,91 (м, 1H), 1,81-1,68 (м, 3H), 1,68-1,55 (м, 2H), 1,54-1,37 (м, 7H), 1,23-1,18 (м, 1H), 1,08-0,99 (м, 3H).

Пример 407. 5-[4-(Дифторметил)-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]-3-пиридил]-N-[(1S)-1-(гидроксиметил)пропил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



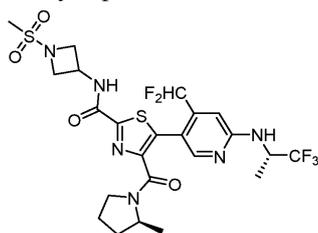
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (S)-2-аминобутан-1-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₂₈F₅N₅O₃S - 549,6; полученное m/z - 549,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10-7,99 (м, 1H), 7,45-7,33 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,64-5,50 (м, 1H), 5,02-4,87 (м, 1H), 4,38-4,12 (м, 1H), 4,09-3,99 (м, 1H), 3,82-3,67 (м, 2H), 3,63-3,32 (м, 2H), 3,25-2,90 (м, 1H), 2,69-2,14 (м, 1H), 2,12-1,97 (м, 1H), 1,97-1,82 (м, 1H), 1,82-1,60 (м, 3H), 1,60-1,48 (м, 1H), 1,43-1,34 (м, 3H), 1,23 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,08-0,96 (м, 4H).

Пример 408. 5-[4-(Дифторметил)-6-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]-3-пиридил]-N-[(1R)-1-(гидроксиметил)пропил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



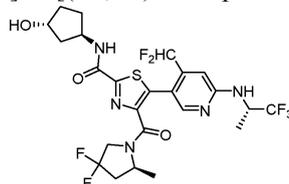
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (R)-2-аминобутан-1-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₃H₂₈F₅N₅O₃S - 549,6; полученное m/z - 549,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (с, 1H), 7,42-7,30 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,54-5,40 (м, 1H), 5,03-4,86 (м, 1H), 4,32-4,14 (м, 1H), 4,10-3,99 (м, 1H), 3,84-3,68 (м, 2H), 3,64-3,33 (м, 2H), 3,08-2,85 (м, 1H), 2,43-2,11 (м, 1H), 2,11-1,83 (м, 2H), 1,83-1,61 (м, 3H), 1,59-1,48 (м, 1H), 1,43-1,37 (м, 3H), 1,25-1,20 (м, 2H), 1,02 (с, 4H), 1,09-0,98 (м, 4H).

Пример 409. 5-[4-(Дифторметил)-6-[[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]-3-пиридил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]-N-(1-метилсульфонилазетидин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



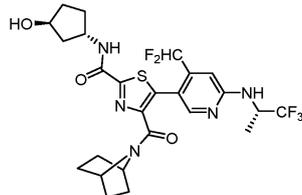
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя 1-(метилсульфонил)азетидин-3-амин вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{27}F_5N_6O_4S_2$ - 610,6; полученное m/z - 610,8 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,07 (м, 1H), 7,66-7,54 (м, 1H), 6,77-6,68 (м, 1H), 5,19-5,06 (м, 1H), 5,03-4,82 (м, 2H), 4,36-4,17 (м, 3H), 4,18-4,08 (м, 2H), 3,63-3,48 (м, 1H), 3,44-3,30 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,05 (с, 1H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,86-1,72 (м, 1H), 1,72-1,47 (м, 2H), 1,47-1,37 (м, 3H), 1,26 (с, 2H), 1,04-0,95 (м, 1H).

Пример 410. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]-3-пиридил]-N-[(1R,3R)-3-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



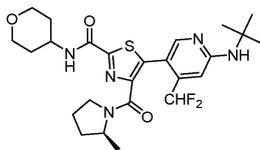
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 149, применяя (1R,3R)-3-аминоциклопентан-1-ола HCl вместо 3-гидрокси-3-метилазетидина HCl и этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 96) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{26}F_7N_5O_3S$ - 597,6; полученное m/z - 597,8 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07-8,02 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,64 (уш. с, 1H), 5,20 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,95 (уш. дд, $J=7,3, 15,8$ Гц, 1H), 4,67-4,61 (м, 1H), 4,54-4,46 (м, 2H), 4,03 (уш. д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,89-3,81 (м, 1H), 2,61-2,52 (м, 1H), 2,43-2,35 (м, 1H), 2,24-2,08 (м, 5H), 1,96 (уш. с, 1H), 1,86-1,80 (м, 1H), 1,76-1,68 (м, 1H), 1,66-1,58 (м, 1H), 1,42-1,39 (м, 3H), 1,38-1,34 (м, 2H).

Пример 411. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[4-(дифторметил)-6-[[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]-3-пиридил]-N-[(1S,3S)-3-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



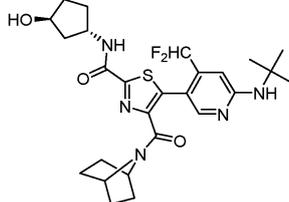
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 153) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1S,3S)-3-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 573,6; полученное m/z - 574,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,83 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,77 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,13-6,82 (м, 2H), 5,06-4,95 (м, 1H), 4,51 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,47-4,37 (м, 2H), 4,21-4,14 (м, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 2,05-1,86 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,61-1,51 (м, 1H), 1,48-1,35 (м, 5H), 1,33-1,26 (м, 6H), 1,21-1,11 (м, 1H).

Пример 412. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]-N-тетрагидропиран-4-ил-тиазол-2-карбоксамид



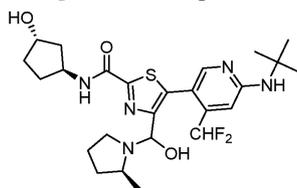
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя тетрагидро-2Н-пиран-4-амин вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 106) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 521,6; полученное m/z - 522,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,03-8,71 (м, 1H), 7,99-7,91 (м, 1H), 7,11-6,73 (м, 3H), 4,17-3,92 (м, 2H), 3,84 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 3,38-3,33 (м, 2H), 3,27-3,23 (м, 1H), 2,06-1,86 (м, 1H), 1,85-1,71 (м, 2H), 1,70-1,58 (м, 4H), 1,57-1,40 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,05 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 0,83 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 413. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(1S,3S)-3-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



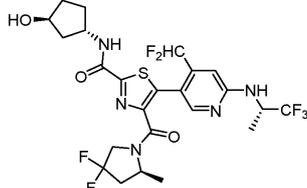
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 155) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1S,3S)-3-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 533,6; полученное m/z - 534,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,83 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,13-6,73 (м, 3H), 4,60-4,38 (м, 3H), 4,24-4,14 (м, 1H), 3,99-3,84 (м, 1H), 2,03-1,89 (м, 2H), 1,82-1,71 (м, 2H), 1,63-1,51 (м, 1H), 1,44-1,24 (м, 16H), 1,22-1,09 (м, 2H).

Пример 414. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(1S,3S)-3-гидроксициклопентил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 156) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1S,3S)-3-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 521,6; полученное m/z - 522,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,80 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,12-6,70 (м, 3H), 4,56-4,48 (м, 1H), 4,48-4,35 (м, 1H), 4,22-4,10 (м, 1H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,26-3,20 (м, 1H), 2,06-1,85 (м, 3H), 1,85-1,67 (м, 4H), 1,65-1,50 (м, 2H), 1,48-1,40 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,04 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 0,83 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

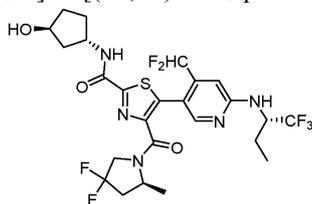
Пример 415. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]-3-пиридил]-N-[(1S,3S)-3-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-[[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]-3-пиридил]-N-[(1S,3S)-3-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид

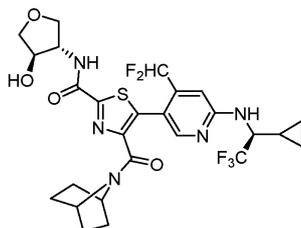
(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 157) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1S,3S)-3-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{26}F_7N_5O_3S$ - 597,6; полученное m/z - 597,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,44 (уш. с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,54 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,05-6,73 (м, 2H), 5,09-4,97 (м, 1H), 4,51-4,42 (м, 1H), 4,33-4,23 (м, 2H), 4,12-3,88 (м, 2H), 2,69-2,54 (м, 1H), 2,21-1,78 (м, 6H), 1,70-1,47 (м, 2H), 1,36 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,22 (с, 3H).

Пример 416. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[[1(S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1S,3S)-3-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



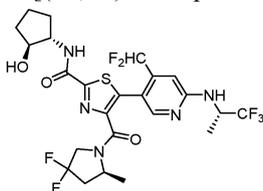
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 159) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1S,3S)-3-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_7N_5O_3S$ - 611,6; полученное m/z - 612,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,84 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,75-7,65 (м, 1H), 7,12-6,75 (м, 2H), 4,91-4,79 (м, 1H), 4,56 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 4,52-4,41 (м, 1H), 4,38-3,80 (м, 4H), 2,68-2,54 (м, 2H), 2,26-1,74 (м, 6H), 1,67-1,43 (м, 3H), 1,26-1,15 (м, 2H), 1,06-1,02 (м, 1H), 0,95 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Пример 417. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[6-[[1(S)-1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил]амино]-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]тиазол-2-карбоксамид



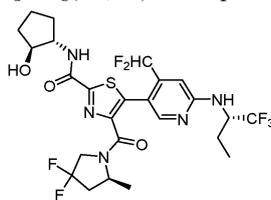
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 165) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (3R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{28}F_5N_5O_4S$ - 601,6; полученное m/z - 601,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,05-8,96 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,90 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,16-6,87 (м, 2H), 5,36-5,30 (м, 1H), 4,56-4,48 (м, 1H), 4,47-4,41 (м, 1H), 4,36-4,30 (м, 1H), 4,23-4,17 (м, 1H), 4,08-3,85 (м, 3H), 3,71-3,63 (м, 1H), 3,56-3,49 (м, 1H), 1,58-1,01 (м, 9H), 0,69-0,59 (м, 1H), 0,57-0,42 (м, 2H), 0,35-0,25 (м, 1H).

Пример 418. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[[1(S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]-3-пиридил]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



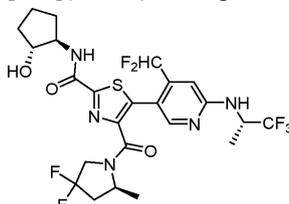
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 157) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1S,2S)-2-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{26}F_7N_5O_3S$ - 597,6; полученное m/z - 598,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,79-8,69 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,13-6,78 (м, 2H), 5,10-4,98 (м, 1H), 4,87-4,82 (м, 1H), 4,74-4,26 (м, 1H), 4,23-3,80 (м, 4H), 2,70-2,56 (м, 1H), 2,35-2,07 (м, 1H), 2,04-1,82 (м, 2H), 1,73-1,42 (м, 4H), 1,34 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,22 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,11-1,01 (м, 1H).

Пример 419. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



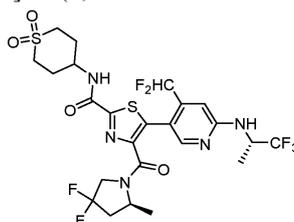
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 159) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1S,2S)-2-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_7N_5O_3S$ - 611,6; полученное m/z - 611,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,77-8,68 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,74-7,63 (м, 1H), 7,10-6,74 (м, 1H), 4,89-4,76 (м, 2H), 4,89-4,76 (м, 2H), 4,36-4,22 (м, 1H), 4,18-4,01 (м, 2H), 4,00-3,78 (м, 2H), 2,65-2,52 (м, 1H), 2,24-2,02 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,89-1,75 (м, 1H), 1,70-1,50 (м, 4H), 1,49-1,38 (м, 1H), 1,25-1,14 (м, 2H), 1,05-0,98 (м, 1H), 0,97-0,85 (м, 3H).

Пример 420. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]-3-пиридил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



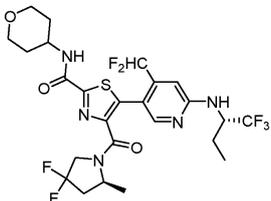
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 157) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{26}F_7N_5O_3S$ - 597,6; полученное m/z - 597,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,79-8,71 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,80-7,73 (м, 1H), 7,12-6,77 (м, 2H), 5,10-4,97 (м, 1H), 4,73-4,26 (м, 1H), 4,20-4,05 (м, 2H), 4,04-3,80 (м, 3H), 2,66-2,56 (м, 1H), 2,31-2,06 (м, 1H), 2,04-1,83 (м, 2H), 1,72-1,54 (м, 3H), 1,54-1,43 (м, 1H), 1,34 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,22 (д, J=6,0 Гц, 2H), 1,07 (д, J=6,0 Гц, 1H).

Пример 421. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]-3-пиридил]-N-(1,1-диоксотиап-4-ил)тиазол-2-карбоксамид



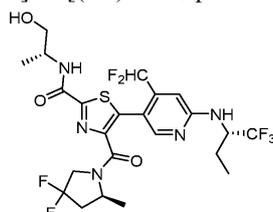
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 157) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{26}F_7N_5O_4S_2$ - 645,6; полученное m/z - 645,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,01-8,93 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,78-7,70 (м, 1H), 7,08-6,73 (м, 2H), 5,07-4,61 (м, 1H), 4,34-4,07 (м, 3H), 4,00-3,72 (м, 1H), 3,40-3,36 (м, 1H), 3,12-3,00 (м, 2H), 2,62-2,51 (м, 1H), 2,28-2,14 (м, 3H), 2,13-2,00 (м, 3H), 1,30 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,18 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,02 (д, J=6,2 Гц, 1H).

Пример 422. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-тетрагидропиран-4-ил]тиазол-2-карбоксамид



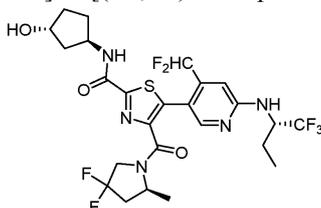
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя тетрагидро-2Н-пиран-4-амин вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 158) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_7N_5O_3S$ - 611,6; полученное m/z - 612,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,90-8,84 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,75-7,68 (м, 1H), 7,13-6,79 (м, 2H), 4,94-4,61 (м, 1H), 4,36-4,26 (м, 1H), 4,19-3,78 (м, 5H), 3,43-3,38 (м, 2H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,30-2,06 (м, 1H), 1,88-1,57 (м, 6H), 1,21 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,05 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 0,96 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Пример 423. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]тиазол-2-карбоксамид



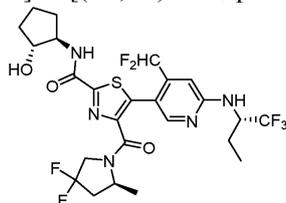
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 158) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}F_7N_5O_3S$ - 585,5; полученное m/z - 586,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57-8,47 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,76-7,68 (м, 1H), 7,12-6,79 (м, 2H), 4,94-4,60 (м, 2H), 4,37-4,26 (м, 1H), 4,16-3,80 (м, 3H), 3,55-3,39 (м, 2H), 2,66-2,56 (м, 1H), 2,28-2,06 (м, 1H), 1,91-1,78 (м, 1H), 1,69-1,54 (м, 1H), 1,26-1,14 (м, 5H), 1,08 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 0,96 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Пример 424. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1R,3R)-3-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 159) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1R,3R)-3-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_7N_5O_3S$ - 611,6; полученное m/z - 612,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,80 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,07-6,72 (м, 2H), 4,88-4,73 (м, 1H), 4,67-4,49 (м, 1H), 4,48-4,36 (м, 1H), 4,30-4,21 (м, 1H), 4,21-4,13 (м, 1H), 4,13-3,98 (м, 1H), 3,95-3,73 (м, 1H), 2,59-2,50 (м, 1H), 2,24-1,85 (м, 3H), 1,84-1,69 (м, 3H), 1,64-1,38 (м, 3H), 1,15 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 0,99 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 0,90 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

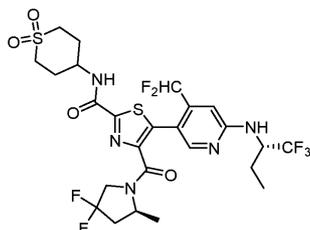
Пример 425. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 159) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_7N_5O_3S$ - 611,6; полученное m/z - 611,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,77-8,70 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,07-6,73 (м, 2H), 4,86-4,55 (м, 2H), 4,30-4,21 (м, 1H), 4,13-3,99 (м, 2H), 3,98-3,76 (м, 2H), 2,59-2,51 (м, 1H), 2,24-2,00 (м, 1H), 1,98-1,73 (м, 3H), 1,67-1,48 (м, 4H), 1,47-1,36 (м,

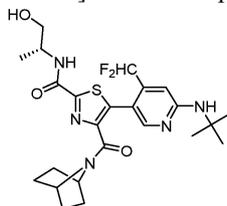
1H), 1,15 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,00 (д, J=6,4 Гц, 1H), 0,90 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 426. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[[[(1S)-1-(трифторметил)пропил]амино]-3-пиридил]-N-(1,1-диоксотиаин-4-ил)тиазол-2-карбоксамид



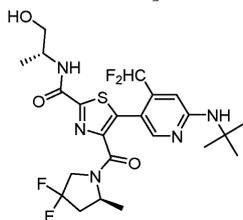
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 159) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_7N_5O_4S_2$ - 659,6; полученное m/z - 659,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,99-8,92 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,71-7,63 (м, 1H), 7,06-6,72 (м, 2H), 4,87-4,63 (м, 1H), 4,31-4,03 (м, 3H), 3,96-3,72 (м, 1H), 3,10-2,98 (м, 2H), 2,60-2,49 (м, 2H), 2,26-2,12 (м, 3H), 2,11-1,99 (м, 3H), 1,84-1,69 (м, 1H), 1,64-1,50 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,00 (д, J=6,4 Гц, 1H), 0,90 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 427. 4-((1S,4S)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]тиазол-2-карбоксамид



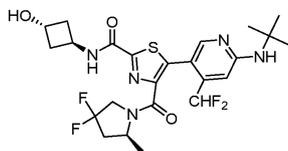
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 4-((1S,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 154) вместо этил 4-((1R,4R)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{31}F_2N_5O_3S$ - 507,6; полученное m/z - 508,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,46 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,09-6,76 (м, 3H), 4,83-4,77 (м, 1H), 4,49-4,38 (м, 1H), 4,04-3,89 (м, 2H), 3,50-3,35 (м, 2H), 1,50-1,24 (м, 15H), 1,20-1,07 (м, 5H).

Пример 428. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-4-[(2S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 110) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{29}F_4N_5O_3S$ - 531,6; полученное m/z - 532,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57-8,47 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,11-6,73 (м, 3H), 4,90-4,82 (м, 1H), 4,62-4,26 (м, 1H), 4,09-3,78 (м, 3H), 3,54-3,40 (м, 2H), 2,66-2,55 (м, 1H), 2,30-2,06 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,21 (д, J=6,5 Гц, 2H), 1,17 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,06 (д, J=6,5 Гц, 1H).

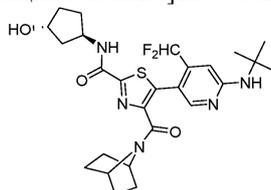
Пример 429. 5-(6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклобутил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (1R,3R)-3-аминоциклобутан-1-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-

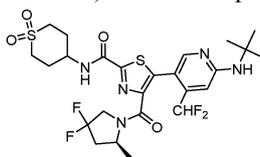
(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 110) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{29}F_4N_5O_3S$ - 543,6; полученное m/z - 544,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01-7,94 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 6,90-6,46 (м, 2H), 4,85 (с, 1H), 4,72-4,55 (м, 2H), 4,55-4,45 (м, 1H), 4,11-3,72 (м, 2H), 2,62-2,36 (м, 5H), 2,18-1,98 (м, 1H), 1,87 (с, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,34 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,15 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 430 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(1R,3R)-3-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксаимид



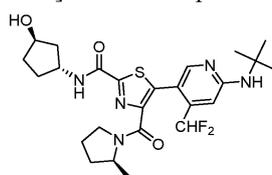
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 161) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1R,3R)-3-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 533,6; полученное m/z - 534,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,82 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,11-6,74 (м, 3H), 4,53-4,37 (м, 3H), 4,21-4,13 (м, 1H), 3,95-3,86 (м, 1H), 2,05-1,85 (м, 2H), 1,83-1,69 (м, 2H), 1,62-1,49 (м, 1H), 1,49-1,23 (м, 16H), 1,21-1,06 (м, 2H).

Пример 431. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-4-[(2S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-N-(1,1-диоксотан-4-ил)тиазол-2-карбоксаимид



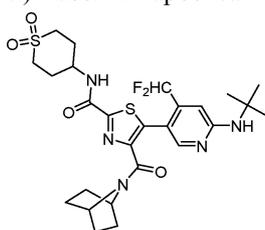
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 162) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{31}F_4N_5O_4S_2$ - 605,7; полученное m/z - 606,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,04-8,97 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,11-6,72 (м, 3H), 4,72-4,17 (м, 2H), 4,16-4,01 (м, 1H), 4,00-3,79 (м, 1H), 3,43-3,37 (м, 2H), 3,16-3,04 (м, 2H), 2,66-2,55 (м, 1H), 2,31-2,03 (м, 5H), 1,40 (с, 9H), 1,22 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,04 (д, $J=6,5$ Гц, 1H).

Пример 432. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(1R,3R)-3-гидроксициклопентил]-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксаимид



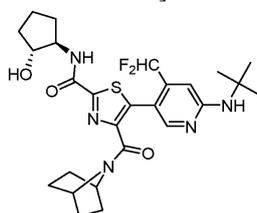
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 163) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1R,3R)-3-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 521,6; полученное m/z - 522,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,80 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,11-6,73 (м, 3H), 4,52-4,48 (м, 1H), 4,47-4,37 (м, 1H), 4,22-4,09 (м, 1H), 4,03-3,92 (м, 1H), 3,27-3,23 (м, 1H), 2,05-1,86 (м, 3H), 1,85-1,68 (м, 4H), 1,66-1,49 (м, 2H), 1,48-1,40 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,05 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 0,83 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

Пример 433. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-(1,1-диоксотиаан-4-ил)тиазол-2-карбоксамид



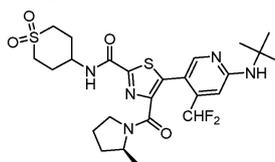
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 161) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_2N_5O_4S_2$ - 581,7; полученное m/z - 582,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,05 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,09-6,78 (м, 3H), 4,48-4,41 (м, 1H), 4,24-4,12 (м, 1H), 3,98-3,92 (м, 1H), 3,10-3,01 (м, 2H), 2,27-2,13 (м, 2H), 2,08-1,99 (м, 2H), 1,52-1,24 (м, 17H), 1,22-1,09 (м, 2H).

Пример 434. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



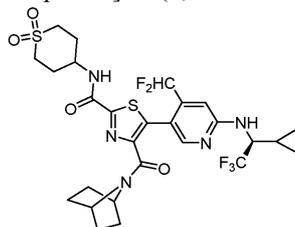
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 161) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 533,6; полученное m/z - 534,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (с, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 6,89-6,60 (м, 2H), 4,86 (с, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,20-4,14 (м, 1H), 4,08-3,99 (м, 2H), 2,33-2,22 (м, 1H), 2,16-2,05 (м, 1H), 1,94-1,57 (м, 8H), 1,50-1,24 (м, 14H).

Пример 435. 5-[6-(трет-Бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-(1,1-диоксотиаан-4-ил)-4-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 163) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}F_2N_5O_4S_2$ - 569,7; полученное m/z - 570,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,08-9,02 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,13-6,77 (м, 3H), 4,28-4,15 (м, 1H), 4,07-3,97 (м, 1H), 3,33-3,29 (м, 3H), 3,14-3,03 (м, 2H), 2,30-2,15 (м, 2H), 2,13-2,02 (м, 2H), 2,00-1,72 (м, 3H), 1,71-1,52 (м, 1H), 1,50-1,43 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,08 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 0,87 (д, $J=6,4$ Гц, 1H).

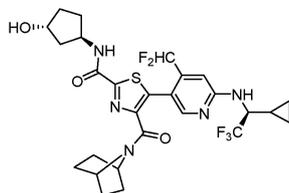
Пример 436. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[6-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]амино]-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-(1,1-диоксотиаан-4-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соеди-

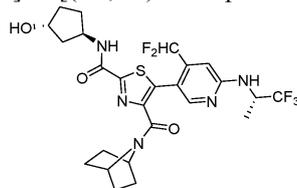
нение 164) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{30}F_5N_5O_4S_2$ - 647,7; полученное m/z - 648,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,10 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,89 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,16-6,87 (м, 2H), 4,56-4,42 (м, 2H), 4,28-4,16 (м, 1H), 4,06-4,00 (м, 1H), 3,41-3,36 (м, 1H), 3,14-3,04 (м, 2H), 2,30-2,17 (м, 2H), 2,11-2,03 (м, 2H), 1,53-1,28 (м, 7H), 1,27-1,08 (м, 3H), 0,69-0,59 (м, 1H), 0,57-0,44 (м, 2H), 0,36-0,24 (м, 1H).

Пример 437. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[6-[[1(S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]амино]-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(1R,3R)-3-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



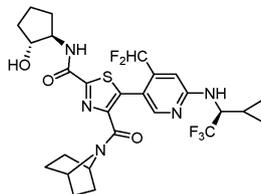
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 165) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1R,3R)-3-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 599,6; полученное m/z - 600,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,87 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,89 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,16-6,86 (м, 2H), 4,57-4,40 (м, 4H), 4,24-4,16 (м, 1H), 4,02-3,95 (м, 1H), 2,09-1,88 (м, 2H), 1,86-1,73 (м, 2H), 1,65-1,52 (м, 1H), 1,51-1,27 (м, 7H), 1,26-1,09 (м, 3H), 0,69-0,58 (м, 1H), 0,57-0,44 (м, 2H), 0,35-0,26 (м, 1H).

Пример 438. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[4-(дифторметил)-6-[[1(S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]-3-пиридил]-N-[(1R,3R)-3-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



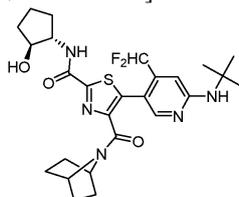
Указанное в заголовке соединении получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 153) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1R,3R)-2-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{28}F_5N_5O_3S$ - 573,6; полученное m/z - 574,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,82 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,78 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,13-6,80 (м, 2H), 5,08-4,93 (м, 1H), 4,56-4,37 (м, 3H), 4,18 (с, 1H), 4,00 (с, 1H), 2,04-1,85 (м, 2H), 1,83-1,71 (м, 2H), 1,60-1,12 (м, 13H).

Пример 439. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[6-[[1(S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]амино]-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



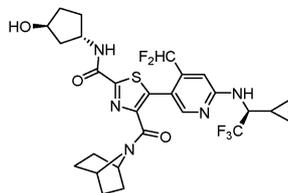
Указанное в заголовке соединении получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 165) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 599,6; полученное m/z - 600,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,78 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,17-6,87 (м, 2H), 4,83 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,57-4,42 (м, 2H), 4,10-3,95 (м, 3H), 2,00-1,80 (м, 2H), 1,69-1,53 (м, 3H), 1,52-1,28 (м, 7H), 1,27-1,07 (м, 3H), 0,69-0,58 (м, 1H), 0,57-0,44 (м, 2H), 0,37-0,26 (м, 1H).

Пример 440. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



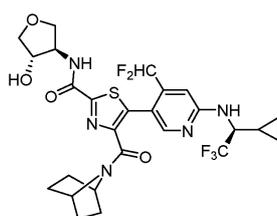
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 155) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1S,2S)-2-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{33}F_2N_5O_3S$ - 533,6; полученное m/z - 534,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,72 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,09-6,77 (м, 3H), 4,79 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,47-4,41 (м, 1H), 4,06-3,89 (м, 3H), 1,97-1,77 (м, 2H), 1,66-1,50 (м, 3H), 1,47-1,23 (м, 16H), 1,21-1,07 (м, 2H).

Пример 441. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[6-[[1(S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]амино]-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(1S,3S)-3-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



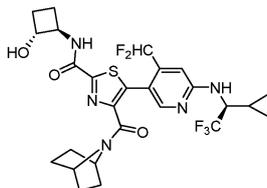
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 165) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1S,3S)-3-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 599,6; полученное m/z - 600,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,90 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16-6,87 (м, 2H), 4,56-4,42 (м, 4H), 4,24-4,17 (м, 1H), 4,02-3,95 (м, 1H), 2,08-1,89 (м, 2H), 1,86-1,74 (м, 2H), 1,64-1,53 (м, 1H), 1,52-1,27 (м, 7H), 1,26-1,09 (м, 3H), 0,69-0,60 (м, 1H), 0,56-0,44 (м, 2H), 0,35-0,25 (м, 1H).

Пример 442. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[6-[[1(S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]амино]-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]тиазол-2-карбоксамид



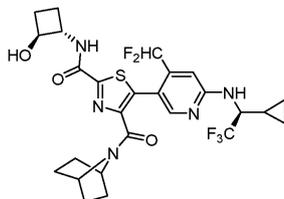
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 165) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (3S,4R)-4-аминотетрагидрофуран-3-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{28}F_5N_5O_4S$ - 601,6; полученное m/z - 602,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,06-8,98 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,90 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,17-6,87 (м, 2H), 5,33 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,58-4,42 (м, 2H), 4,36-4,31 (м, 1H), 4,21 (уш. с, 1H), 4,03-3,96 (м, 2H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,55-3,48 (м, 1H), 1,50-1,27 (м, 6H), 1,26-1,09 (м, 3H), 0,70-0,59 (м, 1H), 0,56-0,44 (м, 2H), 0,36-0,25 (м, 1H).

Пример 443. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-((1R*,2R*)-2-гидроксициклобутил)тиазол-2-карбоксамид



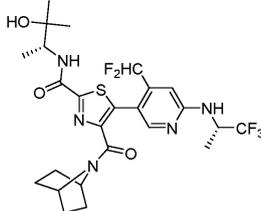
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 165) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и транс-2-аминоциклобутан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: АУ, 250×30 мм, 10 мкм, (элюент: 30% (об./об.) сверхкритический CO₂ в EtOH и H₂O с 0,1% NH₃). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₆H₂₈F₅N₅O₃S - 585,6; полученное m/z - 586,0 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,12 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,89 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,10-6,81 (м, 2H), 5,39 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,51-4,38 (м, 2H), 4,16-4,04 (м, 2H), 3,98-3,89 (м, 1H), 1,95-1,78 (м, 2H), 1,51-1,25 (м, 8H), 1,24-1,06 (м, 3H), 0,64-0,56 (м, 1H), 0,52-0,39 (м, 2H), 0,30-0,22 (м, 1H).

Пример 444. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-N-((1S*,2S*)-2-гидроксициклобутил)тиазол-2-карбоксамид



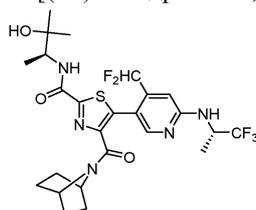
Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 165) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и транс-2-аминоциклобутан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида с последующей очисткой при помощи СФХ (неподвижная фаза: АУ, 250×30 мм, 10 мкм (элюент: 30% (об./об.) сверхкритического CO₂ в EtOH и H₂O с 0,1% NH₃). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₆H₂₈F₅N₅O₃S - 585,6; полученное m/z - 586,0 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,17-9,10 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,87 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,13-6,84 (м, 2H), 5,31-5,26 (м, 1H), 4,55-4,39 (м, 2H), 4,17-4,06 (м, 2H), 4,00-3,93 (м, 1H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,87-1,78 (м, 1H), 1,54-1,25 (м, 8H), 1,25-1,06 (м, 3H), 0,66-0,57 (м, 1H), 0,53-0,41 (м, 2H), 0,32-0,23 (м, 1H).

Пример 445. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[4-(дифторметил)-6-[[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]-3-пиридил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]тиазол-2-карбоксамид



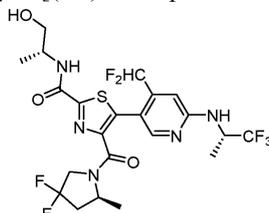
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 59) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (R)-4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 166) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₅H₃₀F₅N₅O₃S - 575,6; полученное m/z - 576,0 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,10-8,03 (м, 2H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,12-6,84 (м, 2H), 5,09-4,95 (м, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,48-4,39 (м, 1H), 4,15-4,06 (м, 1H), 3,93-3,84 (м, 1H), 1,62-1,17 (м, 12H), 1,16-1,06 (м, 8H).

Пример 446. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[4-(дифторметил)-6-[[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]-3-пиридил]-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]тиазол-2-карбоксамид



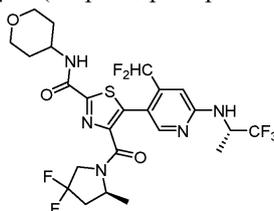
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 3, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 60) вместо 5-бром-N-циклогексил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 167) вместо 4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)тиазол-2-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 575,6; полученное m/z - 576,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,11-8,00 (м, 2H), 7,78 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,14-6,81 (м, 2H), 5,10-4,94 (м, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,49-4,39 (м, 1H), 4,16-4,08 (м, 1H), 3,88 (с, 1H), 1,53-1,28 (м, 11H), 1,19-1,04 (м, 9H).

Пример 447. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]-3-пиридил]-N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]тиазол-2-карбоксамид



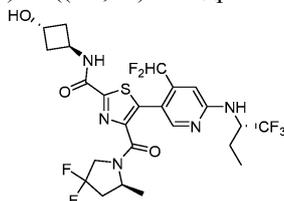
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 96) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{24}F_7N_5O_3S$ - 571,5; полученное m/z - 571,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,54-8,43 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,78-7,70 (м, 1H), 7,08-6,74 (м, 2H), 5,07-4,93 (м, 1H), 4,85-4,55 (м, 1H), 4,35-4,21 (м, 1H), 4,18-3,74 (м, 3H), 3,51-3,36 (м, 2H), 2,62-2,53 (м, 1H), 2,23-2,03 (м, 1H), 1,31 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,20-1,12 (м, 5H), 1,05 (д, $J=6,2$ Гц, 1H).

Пример 448. 4-[(2S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил]-5-[4-(дифторметил)-6-[[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]амино]-3-пиридил]-N-(тетрагидропиран-4-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя тетрагидро-2H-пиран-4-амин вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 96) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{26}F_7N_5O_3S$ - 597,6; полученное m/z - 598,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,86-8,80 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,78-7,71 (м, 1H), 7,10-6,73 (м, 2H), 5,06-4,58 (м, 1H), 4,33-4,20 (м, 1H), 4,17-3,76 (м, 5H), 3,40-3,34 (м, 2H), 2,62-2,53 (м, 1H), 2,26-2,02 (м, 1H), 1,79-1,63 (м, 4H), 1,31 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,18 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,02 (д, $J=6,2$ Гц, 1H).

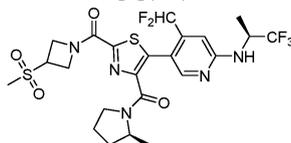
Пример 449. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклобутил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 148, применяя (1R,3R)-3-

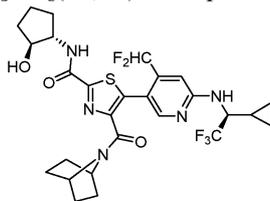
аминоциклобутан-1-ол вместо (R)-(-)-2-амино-1-пропанола и этил 4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбок-силат (промежуточное соединение 158) вместо этил (S)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{26}F_7N_5O_3S$ - 597,6; полученное m/z - 597,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,19-9,10 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,76-7,67 (м, 1H), 7,13-6,77 (м, 2H), 5,06 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,94-4,65 (м, 1H), 4,55-4,44 (м, 1H), 4,38-4,26 (м, 2H), 4,20-4,08 (м, 1H), 4,01- 3,85 (м, 1H), 2,65-2,57 (м, 1H), 2,46-2,38 (м, 2H), 2,22-2,08 (м, 3H), 1,90-1,79 (м, 1H), 1,68-1,55 (м, 1H), 1,24-1,03 (м, 3H), 0,96 (д, $J=7,3$ Гц, 3H).

Пример 450. [5-[4-(Дифторметил)-6-[[[(1S)-2,2,2-(трифтор-1-метилэтил)амино]-3-пиридил]-2-(3-метилсульфонилазетидин-1-карбонил)тиазол-4-ил]-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метанол



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 393, применяя этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 94) вместо этил 5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбок-силата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}F_5N_5O_4S_2$ - 595,1; полученное m/z - 595,8 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09-8,01 (м, 1H), 6,75-6,69 (м, 1H), 6,76-6,65 (м, 1H), 5,11-4,94 (м, 3H), 4,60-4,50 (м, 2H), 4,22-4,10 (м, 2H), 3,67-3,41 (м, 2H), 3,07-2,95 (м, 3H), 2,12-2,03 (м, 1H), 2,01-1,85 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,60-1,51 (м, 1H), 1,41 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,29-1,20 (м, 2H), 1,09-0,96 (м, 1H).

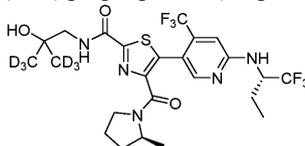
Пример 451. 4-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-[6-[[[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил]амино]-4-(дифторметил)-3-пиридил]-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для промежуточного соединения 72: стадия В, применяя калий 4-((1R,4R)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(((S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)амино)-4-(дифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 165) вместо 4-(трет-бутоксикарбонил)тиазол-2-карбоновой кислоты и (1S,2S)-2-аминоциклопентан-1-ол вместо 4-аминотетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{30}F_5N_5O_3S$ - 599,6; полученное m/z - 600,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,79 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,90 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,18-6,87 (м, 2H), 4,58-4,43 (м, 2H), 4,11-3,94 (м, 3H), 2,00-1,79 (м, 2H), 1,70-1,53 (м, 3H), 1,50-1,29 (м, 8H), 1,25-1,10 (м, 3H), 0,69-0,59 (м, 1H), 0,57-0,45 (м, 2H), 0,36-0,27 (м, 1H).

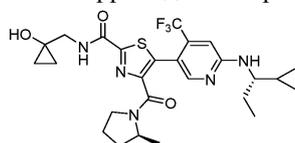
Следующие примеры изобретения могут быть получены с использованием описанных процедур.

Пример 452. N-(2-Гидрокси-2-(метил- d_3)пропил-3,3,3- d_3)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



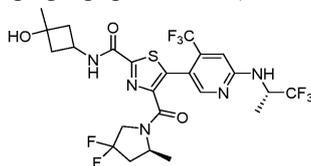
Указанное в заголовке соединение может быть получено так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 53) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-(2-гидрокси-2-(метил- d_3)пропил-3,3,3- d_3)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 77: стадия С) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Пример 453. 5-(6-(((S)-1-Циклопропилпропил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-((1-гидроксициклопропил)метил)-4-((S)-2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



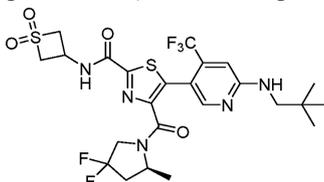
Указанное в заголовке соединение может быть получено так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(1-циклопропилпропил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 24) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-N-((1-гидроксициклопропил)метил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 78) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Пример 454. 4-((S)-4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



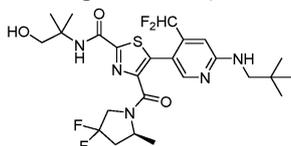
Указанное в заголовке соединение может быть получено так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-4-(трифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 44) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 79) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Пример 455. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)-5-(6-(неопентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



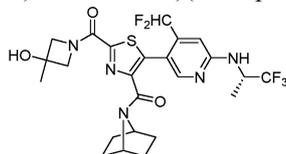
Указанное в заголовке соединение может быть получено так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-неопентил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 22) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(1,1-диоксидотиетан-3-ил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 80) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Пример 456. (S)-4-(4,4-Дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(неопентиламино)пиридин-3-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид



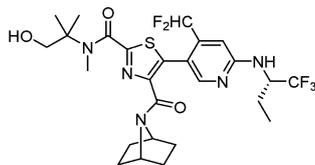
Указанное в заголовке соединение может быть получено так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-4-(дифторметил)-N-неопентилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 23) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-4-(4,4-дифтор-2-метилпирролидин-1-карбонил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 81) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамида.

Пример 457. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-тиазол-2-ил)(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метанон



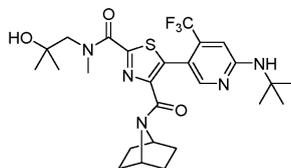
Указанное в заголовке соединение может быть получено так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 60) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)тиазол-2-ил)(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метанон (промежуточное соединение 82) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид.

Пример 458. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(4-(дифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-N-метилтиазол-2-карбоксамид



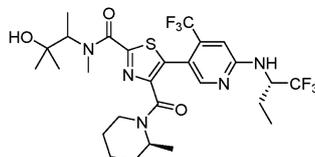
Указанное в заголовке соединение может быть получено так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-4-(дифторметил)-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 49) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-N-метилтиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 83) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид.

Пример 459. 4-((1s,4s)-7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-(6-(трет-бутиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилтиазол-2-карбоксамид



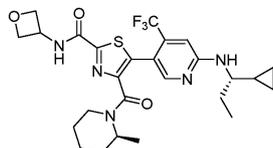
Указанное в заголовке соединение может быть получено так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(трет-бутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 41: стадия В) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и 4-((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилтиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 84) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид.

Пример 460. N-(3-Гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-4-((S)-2-метилпиперидин-1-карбонил)-5-(6-(((S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



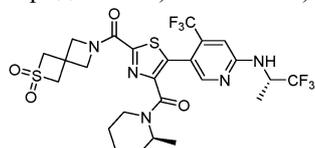
Указанное в заголовке соединение может быть получено так, как описано в примере 77, применяя (S)-5-бром-N-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 53) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и N-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-4-((S)-2-метилпиперидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 85) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид.

Пример 461. 5-(6-(((S)-1-Циклопропилпропил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпиперидин-1-карбонил)-N-(оксетан-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение может быть получено так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-(1-циклопропилпропил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 24) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-4-(2-метилпиперидин-1-карбонил)-N-(оксетан-3-ил)тиазол-2-карбоксамид (промежуточное соединение 86) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид.

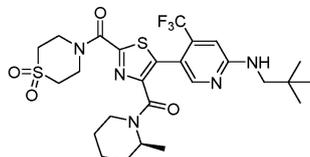
Пример 462. (2-(2,2-Диоксидо-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)-5-(4-(трифторметил)-6-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)пиридин-3-ил)тиазол-4-ил)((S)-2-метилпиперидин-1-ил)метанон



Указанное в заголовке соединение может быть получено так, как описано в примере 77, применяя

(S)-5-бром-4-(трифторметил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 44) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-(2-(2,2-диоксидо-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)тиазол-4-ил)(2-метилпиперидин-1-ил)метанол (промежуточное соединение 87) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид.

Пример 463. (S)-(2-(1,1-Диоксидотиоморфолин-4-карбонил)-5-(6-(неопентиламино)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-4-ил)(2-метилпиперидин-1-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение может быть получено так, как описано в примере 77, применяя 5-бром-N-неопентил-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 22) вместо 5-бром-N-(1-метилциклобутил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и (S)-(2-(1,1-диоксидотиоморфолин-4-карбонил)тиазол-4-ил)(2-метилпиперидин-1-ил)метанол (промежуточное соединение 88) вместо (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид.

Биологические данные IN VITRO

Анализ ThermoFluor®.

ThermoFluor® представляет собой флуоресцентный анализ, в котором оценивается аффинность связывания лиганда путем измерения влияния лиганда на термическую стабильность белка (Pantoliano, M.W., Petrella, E.C., Kwasnoski, J.D., Lobanov, V.S., Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B.A., Lane, P., and Salemme, F.R. (2001) High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. *J Biomol Screen* 6, 429-40 и Matulis, D., Kranz, J.K., Salemme, F.R., and Todd, M.J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor. *Biochemistry* 44, 5258-66). Данный подход может применяться в самых различных системах и имеет строгую теоретическую интерпретацию по количественной оценке равновесных констант связывания (K_D).

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

Конструкт RORγt, анализируемый при помощи ThermoFluor®.

Для конструкта RORγt, использованного в анализе ThermoFluor®, нумерация нуклеотидных последовательностей была основана на эталонной последовательности человеческого RORγt, вариант транскрипта 2, номер доступа NCBI: NM_001001523.1 (SEQ ID NO: 1). Нуклеотиды 850-1635 (SEQ ID NO: 2), кодирующие лиганд-связывающий домен (RORγt LBD) человеческого RORγt дикого типа, клонировали в вектор pHis1, модифицированный экспрессионный вектор pET E. coli (Accelagen, г. Сан-Диего), содержащий внутрирамочный N-концевой His-тег и сайт протеазного расщепления TurboTEV (ENLYFQG, SEQ ID NO: 3) выше клонированной последовательности вставки. Аминокислотная последовательность конструкта RORγt, использованного в анализе ThermoFluor®, показана как SEQ ID NO: 4.

Эксперименты ThermoFluor® проводили с использованием приборов, принадлежащих компании Janssen Research and Discovery, L.L.C. после приобретения ей компании 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc. В качестве флуоресцентного красителя использовали 1,8-ANS (Invitrogen). Растворы белка и соединения наносили в черные 384-луночные полипропиленовые ПЦР-микродошки (Abgene) и сверху наносили слой силиконового масла (1 мкл, Fluka, тип DC 200) для предотвращения испарения.

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

0,065 мг/мл RORγt,
60 мкМ 1,8-ANS,

100 мМ Hepes, pH 7,0,
 10 мМ NaCl,
 2,5 мМ GSH,
 0,002% Tween-20.

Соединения проекта располагали на базовом планшете (Greiner Bio-one) в установленном порядке дозирования, где соединения последовательно разводили в 100% ДМСО в соотношении 1:2 от высокой концентрации 10 мМ в 12 последовательных столбцах (столбец 12 представляет собой эталонную лунку, содержащую ДМСО без соединения). Соединения роботизированным способом наносили непосредственно в анализируемые планшеты (1х=46 нл) с использованием капиллярного прибора для работы с жидкостями Hummingbird (Diplab). После внесения соединения в лунки добавляли белок и краситель в буфере до конечного объема анализа 3 мкл с последующим добавлением 1 мкл силиконового масла.

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

Эталонная T_r ROR γ t: 47,8°C,

$\Delta H_{(T_m)} = 115$ ккал/моль,

$\Delta C_{p(T_m)} = 3$ ккал/моль.

Биологические данные, полученные на клетках

Анализ репортерного гена ROR γ t (полноразмерный человеческий).

Три аналогичных протокола анализа репортерного гена, приведенных ниже, использовали для исследования функционального влияния соединений, модулирующих ROR γ t, на активацию транскрипции, вызываемую полноразмерным человеческим ROR γ t. Все три обеспечивают аналогичные данные, и их можно использовать как взаимозаменяемые.

Условия А.

Клетки, используемые в этом анализе, транзиторно совместно трансфицировали тремя различными плазмидами: одной, экспрессирующей гибридный белок GAL4-DNA-связывающий домен (DBD)-ROR γ t под управлением промотора CMV (NH₂-Gal4-DBD:RORC-COOH в pCMV-BD, Stratagene № 211342), и двумя репортерными плазмидами - репортером люциферазы светлячка под управлением промотора GAL4 (pFR-Luc 2x GAL4) и репортером люциферазы Renilla под управлением промотора CMV (pRL-CMV, Promega № E2261). Для человеческого ROR γ t применяли полноразмерную кодирующую последовательность, т.е. нуклеотиды 142-1635 человеческого ROR γ t, транскрипционный вариант 2, номер доступа NCBI: NM_001001523.1 (SEQ ID NO: 1). Клетки HEK293T наносили в количестве 35000 на лунку в 96-луночном планшете в среде MEM с 8,6% FBS. После 18-22 ч инкубации осуществляли трансфекцию посредством использования раствора PEI с 170,5 нг общей ДНК/лунка (50 нг pCMV-BD-ROR плюс 20 нг репортера pFR-Luc и 0,5 нг репортера pRL-CMV плюс 100 нг ДНК-носителя (Clontech № 630440) для каждой лунки). Через 4-6 ч после трансфекции клетки обрабатывали данными соединениями в течение ночи в среде с конечной концентрацией FBS 1,1% и ДМСО 0,1%. После ночной (от 16 до 20 ч) инкубации среды удаляли и клетки лизировали с помощью 20 мкл 1х пассивного лизирующего буфера (Promega) в течение 10-15 мин. Люминесценцию измеряли с помощью спектрофотометра для считывания планшетов BMG LUMIstar OPTIMA после добавления 75 мкл/лунку буфера люциферазы светлячка с последующим добавлением 75 мкл/лунку буфера люциферазы Renilla. Для расчета эффекта соединений на активность ROR γ t значения для люциферазы светлячка нормализовали только по значениям ДМСО и значениям эталонного соединения в насыщающей концентрации, затем дополнительно нормализовали по сигналам Renilla. Значения IC₅₀ получали посредством графического нанесения конечных данных, нормализованных для Renilla, по отношению к концентрации соединения, а процент ингибирования рассчитывали по отношению к контролю ДМСО.

Условия В.

Клетки, используемые в этом анализе, транзиторно совместно трансфицировали тремя различными плазмидами: одной, экспрессирующей гибридный белок GAL4-DNA-связывающий домен (DBD)-ROR γ t под управлением промотора CMV (NH₂-Gal4-DBD:RORC-COOH в pCMV-BD, Stratagene №211342), и двумя репортерными плазмидами - репортером люциферазы светлячка под управлением промотора GAL4 (pFR-Luc 2x GAL4) и репортером люциферазы Renilla под управлением промотора CMV (pRL-CMV, Promega № E2261). Для человеческого ROR γ t применяли полноразмерную кодирующую последовательность, т.е. нуклеотиды 142-1635 человеческого ROR γ t, транскрипционный вариант 2, номер доступа NCBI: NM_001001523.1 (SEQ ID NO: 1). Клетки HEK293T наносили в количестве 35000 на лунку в 96-луночном планшете в среде DMEM с 10% FBS. После 18-22 ч инкубации осуществляли трансфекцию посредством использования раствора PEI с 170,5 нг общей ДНК/лунка (50 нг pCMV-BD-ROR плюс 20 нг репортера pFR-Luc и 0,5 нг репортера pRL-CMV плюс 100 нг ДНК-носителя (Clontech № 630440) для каждой лунки). Через 4-6 ч после трансфекции клетки обрабатывали данными соединениями в течение ночи в среде с конечной концентрацией FBS 1,3% и ДМСО 0,1%. После ночной (от 16 до 20 ч) инкуба-

ции среды удаляли и клетки лизировали с помощью 50 мкл лизирующего буфера Glo Lysis Buffer (Promega) в течение 10-15 мин с последующей 10-минутной инкубацией с 50 мкл реагента Dual Glo (Promega) при комнатной температуре. Люминесценцию люциферазы светлячка измеряли с использованием спектрофотометра для считывания планшетов BMG Pherastar. В каждую лунку добавляли 50 мкл реагента Stop and Glo и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Люминесценцию люциферазы Renilla измеряли с использованием спектрофотометра для считывания планшетов BMG Pherastar. Для расчета эффекта соединений на активность ROR γ t значения для люциферазы светлячка нормализовали только по значениям ДМСО и значениям эталонного соединения в насыщающей концентрации, затем дополнительно нормализовали по сигналам Renilla. Значения IC₅₀ получали посредством графического нанесения конечных данных, нормализованных для Renilla, по отношению к концентрации соединения, а процент ингибирования рассчитывали по отношению к контролю ДМСО.

Условия С.

Клетки, используемые в этом анализе, транзитивно совместно трансфицировали тремя различными плазмидами: одной, экспрессирующей гибридный белок GAL4-DNA-связывающий домен (DBD)-ROR γ t под управлением промотора CMV (NH₂-Gal4-DBD:RORC-COOH в pCMV-BD, Stratagene № 211342), и двумя репортерными плазмидами - репортером люциферазы светлячка под управлением промотора GAL4 (pFR-Luc 2x GAL4) и репортером люциферазы Renilla под управлением промотора CMV (pRL-CMV, Promega № E2261). Для человеческого ROR γ t применяли полноразмерную кодирующую последовательность, т.е. нуклеотиды 142-1635 человеческого ROR γ t, транскрипционный вариант 2, номер доступа NCBI: NM_001001523.1 (SEQ ID NO: 1). Клетки HEK293T наносили в количестве 8750 клеток на лунку в 384-луночном планшете в среде DMEM с 10% FBS. После 18-22 ч инкубации осуществляли трансфекцию посредством использования раствора PEI с 42,6 нг общей ДНК/лунка (12,5 нг pCMV-BD-ROR плюс 5 нг репортера pFR-Luc и 0,125 нг репортера pRL-CMV плюс 25 нг ДНК-носителя (Clontech № 630440) для каждой лунки). Через 4-6 ч после трансфекции клетки обрабатывали данными соединениями в течение ночи в среде с конечной концентрацией FBS 1,3% и ДМСО 0,1%. После ночной (от 16 до 20 ч) инкубации среды удаляли и клетки лизировали с помощью 20 мкл лизирующего буфера Glo Lysis Buffer (Promega) в течение 10-15 мин с последующей 10-минутной инкубацией с 20 мкл реагента Dual Glo (Promega) при комнатной температуре. Люминесценцию люциферазы светлячка измеряли с использованием спектрофотометра для считывания планшетов BMG Pherastar. В каждую лунку добавляли 20 мкл реагента Stop and Glo и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Люминесценцию люциферазы Renilla измеряли с использованием спектрофотометра для считывания планшетов BMG Pherastar. Для расчета эффекта соединений на активность ROR γ t значения для люциферазы светлячка нормализовали только по значениям ДМСО и значениям эталонного соединения в насыщающей концентрации, затем дополнительно нормализовали по сигналам Renilla. Значения IC₅₀ получали посредством графического нанесения конечных данных, нормализованных для Renilla, по отношению к концентрации соединения, а процент ингибирования рассчитывали по отношению к контролю ДМСО.

Анализ на человеческих клетках Th17.

В анализе на человеческих клетках Th17 тестируется влияние соединений-модуляторов ROR γ t на продукцию IL-17 Т-клетками CD4⁺ в условиях, которые благоприятны для дифференцировки Th17. Общую популяцию Т-клеток CD4⁺ выделяли из мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) здоровых доноров, применяя набор для выделения Т-клеток CD4⁺ T cell isolation kit II, в соответствии с инструкциями производителя (Miltenyi Biotec). Клетки повторно суспендировали в среде RPMI-1640 с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, пенициллина, стрептомицина, глутамата и β -маркаптозанола и вносили в 96-луночные планшеты в количестве $1,5 \times 10^5$ на 100 мкл/лунка. 50 мкл соединения титрованных концентраций в ДМСО добавляли в каждую лунку, получая конечную концентрацию ДМСО 0,2%. Клетки инкубировали в течение 1 ч, затем добавляли в каждую лунку по 50 мкл среды для дифференцировки клеток Th17. Конечные концентрации антител и цитокинов (R&D Systems) в среде для дифференцировки составляли 3×10^6 /мл гранул с антителами к CD3/CD28 (полученных с использованием набора для активации/размножения человеческих Т-клеток, Miltenyi Biotec), 10 мкг/мл антител к IL4, 10 мкг/мл антител к IFN γ , 10 мкг/мл IL1 β , 10 нг/мл IL23, 50 нг/мл IL6, 3 нг/мл TGF β и 20 Ед/мл IL2. Клетки культивировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 3 суток. Собирали супернатанты, и накопившийся в культуре IL-17 измеряли с использованием планшета для анализа цитокинов MULTI-SPOT® в соответствии с инструкциями производителя (Meso Scale Discovery). Планшеты анализировали на сканере Sector Imager 6000, и концентрацию IL-17 экстраполировали на основании стандартной кривой. Значения IC₅₀ определяли с использованием программного обеспечения GraphPad.

Таблица 1

№ примера	Анализ ThermoFluor® Kd (мкМ)	Анализ А репортерного гена RORγt (FL), IC ₅₀ (мкМ)	Анализ А репортерного гена RORγt (FL), % ингибирования при 6 мкМ	Анализ В или С репортерного гена RORγt (FL), IC ₅₀ (мкМ)	Анализ В или С репортерного гена RORγt (FL), % ингибирования при 6 мкМ	Анализ на человеческих Th17, IC ₅₀ (мкМ)
1	0,035	0,079	100**	НО	НО	НО
2	0,040	НО	НО	0,077	95*	НО
3	0,0096	0,035	106**	НО	НО	0,040
4	0,00098	0,0090	106	НО	НО	НО
5	0,00025	0,0090	104	НО	НО	НО
6	~ 0,010	0,16	110	НО	НО	НО
7	0,23	0,62	80	НО	НО	НО
8	0,12	0,34	95	НО	НО	НО
9	0,077	0,33	104	НО	НО	НО
10	0,0081	0,071	108	НО	НО	НО
11	0,0026	0,017	107**	НО	НО	НО
12	0,063	0,85	92	НО	НО	0,19
13	0,037	0,10	99**	НО	НО	НО
14	0,033	0,076	105	НО	НО	НО
15	0,0075	0,039	105**	НО	НО	НО
16	0,13	0,47	105	НО	НО	НО
17	0,00015	0,0090	95**	НО	НО	НО
18	0,080	0,62	106	НО	НО	НО
19	0,0044	0,032	99	НО	НО	0,040
20	0,052	0,20	110	НО	НО	НО
21	0,13	0,54	100	НО	НО	НО
22	0,44	0,91	84	НО	НО	НО
23	0,030	0,079	96	НО	НО	НО
24	0,020	0,097	107	НО	НО	НО
25	0,12	НО	НО	0,22	102,03	НО
26	0,0095	НО	НО	0,037	110,91	НО
27	0,00052	НО	НО	0,0084	106,29	0,016
28	0,00017	НО	НО	0,014	123,45	НО
29	0,022	НО	НО	0,022	104,84	НО
30	0,0028	НО	НО	0,020	103,81	НО
31	0,00015	НО	НО	0,0045	110,67	НО
32	0,00026	НО	НО	0,0022	108,97	НО
33	0,00043	НО	НО	0,0052	108,55	НО
34	0,00029	НО	НО	0,0069	105,12	НО
35	0,0039	НО	НО	0,020	113,8	НО
36	0,0017	НО	НО	0,016	116,32	НО
37	0,00065	НО	НО	0,014	92,175	0,052
38	0,0018	НО	НО	0,015	108,34	0,081
39	0,00012	НО	НО	0,013	104,57	НО
40	0,0028	НО	НО	0,013	102,02	0,056
41	0,00074	НО	НО	0,0076	103,11	0,043
42	0,0093	НО	НО	0,042	110,78	НО

036318

43	0,0049	HO	HO	0,022	107,46	HO
44	0,0025	HO	HO	0,020	111,26	HO
45	0,00062	HO	HO	0,010	110,64	HO
46	0,0042	HO	HO	0,029	100*	HO
47	0,00050	HO	HO	0,0054	96*	0,0098
48	0,011	HO	HO	0,023	111*	HO
49	0,0033	HO	HO	0,0076	99*	HO
50	0,071	HO	HO	0,058	100*	HO
51	0,0032	HO	HO	0,0048	101*	0,021
52	0,0012	HO	HO	0,0088	106*	0,010
53	0,0058	HO	HO	0,023	109*	HO
54	0,012	HO	HO	0,046	109*	HO
55	0,0079	HO	HO	0,031	92*	HO
56	0,00034	HO	HO	0,0036	106*	HO
57	0,079	0,078	106	HO	HO	HO
58	0,17	0,77	93	HO	HO	HO
59	HO	0,70	88	HO	HO	HO
60	0,16	0,43	90,333	HO	HO	HO
61	0,0070	HO	HO	0,013	103*	HO
62	0,012	0,16	98	HO	HO	HO
63	HO	0,25	96	HO	HO	HO
64	0,017	0,063	96	HO	HO	0,22
65	HO	0,21	103	HO	HO	HO
66	0,041	0,15	85	HO	HO	HO
67	0,052	0,40	98	HO	HO	HO
68	0,37	1,1	70	HO	HO	HO
69	0,17	0,63	85	HO	HO	HO
70	0,036	0,13	108	HO	HO	HO
71	0,0037	HO	HO	0,013	111*	HO
72	0,035	HO	HO	0,089	104*	HO
73	0,011	HO	HO	0,074	104*	HO
74	0,073	HO	HO	0,032	101*	HO
75	~ 0,00023	HO	HO	0,0070	108**	0,014
76	~ 0,00034	HO	HO	0,0038	108,44	0,020
77	0,0013	HO	HO	0,017	108*	HO
78	0,0032	HO	HO	0,049	110*	0,014
79	0,0012	HO	HO	0,0083	111*	HO
80	0,00019	HO	HO	0,0047	111*	HO
81	0,00017	HO	HO	0,0093	105*	HO
82	0,0048	HO	HO	0,079	117*	HO
83	0,00055	HO	HO	0,0069	110***	HO
84	0,0012	HO	HO	0,018	136*	HO
85	0,00053	HO	HO	0,027	128***	HO
86	0,00017	HO	HO	0,013	127*	0,0028
87	0,0013	HO	HO	0,029	140*	0,025
88	0,00019	HO	HO	0,010	138*	HO
89	0,0052	HO	HO	0,024	100*	HO
90	0,0014	HO	HO	0,11	86*	0,076
91	0,00052	HO	HO	0,030	96*	0,019
92	0,0034	HO	HO	0,071	106*	HO
93	0,0011	HO	HO	0,010	121*	HO
94	0,00036	HO	HO	0,012	115*	HO
95	0,00015	HO	HO	0,0095	109*	HO
96	0,0012	HO	HO	0,037	119*	HO
97	0,0013	HO	HO	0,0036	111*	HO

036318

98	0,00041	HO	HO	0,0096	110*	HO
99	0,00058	HO	HO	0,011	108*	HO
100	0,00039	HO	HO	0,014	108*	HO
101	0,0032	HO	HO	0,019	107*	HO
102	0,00099	HO	HO	0,017	116*	HO
103	0,00026	HO	HO	0,0039	110*	HO
104	0,00064	HO	HO	0,025	110*	HO
105	0,0020	HO	HO	0,015	116*	HO
106	0,00079	HO	HO	0,022	117*	HO
107	0,00026	HO	HO	0,011	111*	HO
108	0,00070	HO	HO	0,047	104*	HO
109	0,00053	HO	HO	0,018	124*	HO
110	0,0022	HO	HO	0,026	112*	HO
111	0,0018	HO	HO	0,029	106*	0,017
112	0,00020	HO	HO	0,013	110*	HO
113	0,0060	HO	HO	0,063	110*	HO
114	0,00049	HO	HO	0,0097	117*	HO
115	0,0019	HO	HO	0,028	115*	0,022
116	0,0036	HO	HO	0,034	110*	0,044
117	0,00078	HO	HO	0,0033	107*	HO
118	0,00043	HO	HO	0,0071	109****	HO
119	0,0015	HO	HO	0,017	108*	HO
120	0,0017	HO	HO	0,026	103*	HO
121	0,00065	HO	HO	0,025	104*	HO
122	0,0017	HO	HO	0,033	102*	0,020
123	0,0019	HO	HO	0,013	105*	HO
124	0,00052	HO	HO	0,021	108*	0,0067
125	0,0024	HO	HO	0,059	100*	HO
126	0,00085	HO	HO	0,069	98*	HO
127	0,0062	HO	HO	0,11	114*	HO
128	0,0026	HO	HO	0,023	107*	0,018
129	0,0030	HO	HO	0,011	104*	HO
130	0,0016	HO	HO	0,030	98***	HO
131	0,0014	HO	HO	0,030	107*	HO
132	0,00041	HO	HO	0,014	112*	HO
133	0,0045	HO	HO	0,028	105*	HO
134	0,0012	HO	HO	0,014	108*	HO
135	0,0035	HO	HO	0,039	100*	0,044
136	0,016	HO	HO	0,79	109*	HO
137	0,0011	HO	HO	0,012	97*	HO
138	0,00062	HO	HO	0,012	100***	HO
139	0,0011	HO	HO	0,012	107*	HO
140	0,0017	HO	HO	0,011	89*	0,011
141	0,00068	HO	HO	0,023	100*	0,0055
142	0,0014	HO	HO	0,027	109*	0,019
143	0,0023	HO	HO	0,039	114*	HO
144	0,0015	HO	HO	0,076	106*	0,013
145	0,0077	HO	HO	0,074	76***	HO
146	0,21	HO	HO	0,83	98*	HO
147	0,0094	HO	HO	0,12	94***	HO
148	0,0064	HO	HO	0,025	95*	HO
149	0,020	HO	HO	0,10	108*	HO
150	0,0032	HO	HO	0,035	111*	HO
151	0,00087	HO	HO	0,015	104*	HO
152	0,00088	HO	HO	0,011	101,5	HO

036318

153	0,0011	HO	HO	0,052	98*	HO
154	0,0010	HO	HO	0,098	99*	HO
155	0,0011	HO	HO	0,0058	103*	HO
156	0,0010	HO	HO	0,044	102*	HO
157	0,032	HO	HO	0,19	89*	HO
158	0,017	HO	HO	0,31	96*	HO
159	0,022	HO	HO	0,032	93***	HO
160	0,0087	HO	HO	0,41	101*	HO
161	0,00078	HO	HO	0,020	106*	HO
162	0,0095	HO	HO	0,031	104*	HO
163	0,014	HO	HO	0,012	114*	HO
164	0,0046	HO	HO	0,023	105*	HO
165	0,0031	HO	HO	0,040	98*	HO
166	0,0047	HO	HO	0,027	94*	HO
167	0,0037	HO	HO	0,12	100*	HO
168	0,0018	HO	HO	0,20	106*	HO
169	0,0027	HO	HO	0,012	94*	0,034
170	0,0019	HO	HO	0,024	101*	HO
171	0,0040	HO	HO	0,016	108*	HO
172	0,0012	HO	HO	0,039	102*	HO
173	0,0058	HO	HO	0,055	95*	HO
174	0,0014	HO	HO	0,025	106*	HO
175	0,0058	HO	HO	0,044	119***	HO
176	0,0013	HO	HO	0,015	115***	HO
177	0,00097	HO	HO	0,0066	117*	HO
178	0,0020	HO	HO	0,0055	102*	HO
179	0,0022	HO	HO	0,018	105*	HO
180	0,0018	HO	HO	0,020	113*	HO
181	0,0011	HO	HO	0,0085	112*	HO
182	0,00012	HO	HO	0,0081	99*	HO
183	0,00022	HO	HO	0,034	76*	HO
184	0,00070	HO	HO	0,049	92*	HO
185	0,00023	HO	HO	0,015	101*	HO
186	0,00018	HO	HO	0,016	98*	HO
187	0,0068	HO	HO	0,14	85*	HO
188	0,047	HO	HO	0,54	85*	HO
189	0,0036	HO	HO	0,098	101*	HO
190	0,0038	HO	HO	0,034	104*	HO
191	0,018	HO	HO	0,032	98*	HO
192	0,0028	HO	HO	0,037	101*	HO
193	0,0026	HO	HO	0,032	82*	HO
194	0,0047	HO	HO	0,088	85*	HO
195	0,00043	HO	HO	0,033	85*	HO
196	0,00064	HO	HO	0,027	109*	HO
197	0,0017	HO	HO	0,066	91*	0,030
198	0,0025	HO	HO	0,053	102*	HO
199	0,0054	HO	HO	0,12	94*	0,10
200	0,012	HO	HO	0,20	104*	HO
201	0,00061	HO	HO	0,016	102*	HO
202	0,0013	HO	HO	0,017	98*	HO
203	0,0015	HO	HO	0,042	97*	HO
204	0,0036	HO	HO	0,024	105*	HO
205	0,0068	HO	HO	0,033	103*	HO
206	0,0032	HO	HO	0,035	106***	HO
207	0,0026	HO	HO	0,019	103***	HO

036318

208	0,0044	HO	HO	0,054	101*	HO
209	0,0034	HO	HO	0,046	99*	HO
210	0,00069	HO	HO	0,021	105*	HO
211	0,0082	HO	HO	0,014	104*	HO
212	0,013	HO	HO	0,30	104*	HO
213	0,0061	HO	HO	0,019	103*	HO
214	0,012	HO	HO	0,075	98*	HO
215	0,012	HO	HO	0,10	107*	HO
216	0,0041	HO	HO	0,0095	96*	HO
217	0,0032	HO	HO	0,019	109*	HO
218	0,0078	HO	HO	0,045	111*	HO
219	0,0041	HO	HO	0,020	112*	HO
220	0,0061	HO	HO	0,013	111*****	HO
221	0,027	HO	HO	0,078	103*	HO
222	0,010	HO	HO	0,012	113*	HO
223	0,033	HO	HO	0,10	112*	HO
224	0,0027	HO	HO	0,026	112*	HO
225	0,00095	HO	HO	0,0068	110*	HO
226	0,014	HO	HO	0,14	94*	HO
227	0,0046	HO	HO	0,014	95*	HO
228	0,0023	HO	HO	0,095	91***	HO
229	0,00097	HO	HO	0,042	83*	HO
230	0,0024	HO	HO	0,015	99*	HO
231	0,0014	HO	HO	0,058	92*	HO
232	0,0034	HO	HO	0,069	122*	HO
233	0,010	HO	HO	0,022	124*	HO
234	0,0052	HO	HO	0,042	116*	HO
235	0,0012	HO	HO	0,034	106*	HO
236	0,0016	HO	HO	0,047	122*	HO
237	0,0023	HO	HO	0,031	101*	HO
238	0,0055	HO	HO	0,029	92*	HO
239	0,0054	HO	HO	0,019	105*	HO
240	0,0025	HO	HO	0,057	107*	HO
241	0,00059	HO	HO	0,024	103*	HO
242	0,0028	HO	HO	0,015	86*	HO
243	0,0073	HO	HO	0,0068	95*	0,063
244	0,0062	HO	HO	0,0083	106*	HO
245	0,0016	HO	HO	0,026	98*	HO
246	0,0013	HO	HO	0,011	112***	HO
247	0,00028	HO	HO	0,023	100*	HO
248	0,0034	HO	HO	0,016	102*	HO
249	0,0081	HO	HO	0,024	103*	HO
250	0,0081	HO	HO	0,028	106*	HO
251	0,021	HO	HO	0,072	104*	HO
252	0,0012	HO	HO	0,035	106*	HO
253	0,0019	HO	HO	0,0077	108*	HO
254	0,00025	HO	HO	0,016	107*	HO
255	0,016	HO	HO	0,16	78***	HO
256	0,0017	HO	HO	0,020	123*	HO
257	0,0018	HO	HO	0,031	98*	HO
258	0,0035	HO	HO	0,065	110*	HO
259	0,0030	HO	HO	0,025	101*	HO
260	0,0007	HO	HO	0,014	112*	HO
261	0,0026	HO	HO	0,023	104*	HO
262	0,0016	HO	HO	0,020	104*	HO

036318

263	0,0011	HO	HO	0,0066	107*	HO
264	0,0049	HO	HO	0,028	112*	HO
265	0,0064	HO	HO	0,075	98*	HO
266	0,0044	HO	HO	0,050	100*	HO
267	0,0033	HO	HO	0,047	102*	HO
268	0,0024	HO	HO	0,11	109*	HO
269	0,0049	HO	HO	0,0082	101*	HO
270	0,0035	HO	HO	0,0051	102*	HO
271	0,0040	HO	HO	0,0057	106*	HO
272	0,0021	HO	HO	0,018	105*	HO
273	0,00051	HO	HO	0,0052	102*	HO
274	0,00097	HO	HO	0,036	96*	HO
275	0,0020	HO	HO	0,014	99*	HO
276	0,0061	HO	HO	0,016	118***	HO
277	0,0024	HO	HO	0,011	113*	HO
278	0,0074	HO	HO	0,040	100*	HO
279	0,018	HO	HO	0,062	109***	HO
280	0,0049	HO	HO	0,016	110*	HO
281	0,21	HO	HO	0,83	98*	HO
282	0,0014	HO	HO	0,019	109*	HO
283	0,0019	HO	HO	0,054	106*	HO
284	0,0081	HO	HO	0,11	111*	HO
285	0,0029	HO	HO	0,064	104*	HO
286	0,011	HO	HO	0,14	104*	HO
287	0,0043	HO	HO	0,034	109*	HO
288	0,0044	HO	HO	0,029	103*	HO
289	0,0038	HO	HO	0,069	99*	HO
290	0,0063	HO	HO	0,0065	103*	HO
291	0,0069	HO	HO	0,12	113*	HO
292	0,0061	HO	HO	0,040	106*	HO
293	0,0020	HO	HO	0,013	94*	HO
294	0,0013	HO	HO	0,013	100*	HO
295	0,0029	HO	HO	0,014	108*	HO
296	0,00050	HO	HO	0,0071	108*	HO
297	0,018	HO	HO	0,050	110*	HO
298	0,0034	HO	HO	0,0077	99*	HO
299	0,00091	HO	HO	0,011	103*	HO
300	0,0016	HO	HO	0,029	100*	HO
301	0,030	HO	HO	0,084	95*	HO
302	0,049	HO	HO	> 3,0	86*	HO
303	0,015	HO	HO	0,74	88*	HO
304	0,0051	HO	HO	0,092	102*	HO
305	0,0049	HO	HO	0,036	100*	0,089
306	0,010	HO	HO	0,13	104*	HO
307	0,043	HO	HO	0,15	102*	HO
308	0,096	HO	HO	0,26	107*	HO
309	0,016	HO	HO	0,013	95*	HO
310	0,0087	HO	HO	0,036	92*	HO
311	0,0037	HO	HO	0,040	107*	HO
312	0,0022	HO	HO	0,027	106*	HO
313	0,00074	HO	HO	0,036	106*	HO
314	0,0014	HO	HO	0,035	101*	HO
315	0,0029	HO	HO	0,015	99***	HO
316	0,0029	HO	HO	0,032	108*	HO
317	0,0024	HO	HO	0,014	106*	HO

036318

318	0,0081	HO	HO	0,028	86*	0,017
319	0,029	HO	HO	0,079	91*	HO
320	0,0038	HO	HO	0,046	98*	HO
321	0,0052	HO	HO	0,10	87*	HO
322	0,0018	HO	HO	0,049	106*	HO
323	0,0082	HO	HO	0,15	97***	HO
324	0,0024	HO	HO	0,038	93*	HO
325	0,0012	HO	HO	0,12	96*	HO
326	0,00071	HO	HO	0,097	90*	HO
327	0,0020	HO	HO	0,011	93*	HO
328	0,00031	HO	HO	0,051	87*	HO
329	0,0017	HO	HO	0,038	89*	HO
330	0,0042	HO	HO	0,016	93*	HO
331	0,0015	HO	HO	0,023	81*	HO
332	0,0015	HO	HO	0,089	107*	HO
333	0,00078	HO	HO	0,030	98*	HO
334	0,0014	HO	HO	0,007	106*	HO
335	0,0013	HO	HO	0,040	102*	HO
336	0,0011	HO	HO	0,0056	108*	0,011
337	0,0029	HO	HO	0,013	105*	HO
338	0,0039	HO	HO	0,0077	107*	HO
339	0,00097	HO	HO	0,0029	109*	HO
340	0,0053	HO	HO	0,011	111*	HO
341	0,0040	HO	HO	0,0057	107*	HO
342	0,0057	HO	HO	0,040	103*	HO
343	0,0051	HO	HO	0,31	98*	HO
344	0,0032	HO	HO	0,0053	53****	HO
345	0,016	HO	HO	0,063	111*	HO
346	0,0014	HO	HO	0,013	112*	HO
347	0,00038	HO	HO	0,0038	124*	HO
348	0,00090	HO	HO	0,0031	105*	HO
349	0,011	HO	HO	0,063	105*	HO
350	0,0083	HO	HO	0,030	110*	HO
351	0,00015	HO	HO	0,0080	92*****	HO
352	0,0011	HO	HO	0,042	103*	HO
353	0,0016	HO	HO	0,020	95*	HO
354	0,00097	HO	HO	0,015	93*	HO
355	0,022	HO	HO	0,17	98*	HO
356	0,047	HO	HO	0,035	94*	HO
357	0,0012	HO	HO	0,012	106*	HO
358	0,0025	HO	HO	0,015	119*	HO
359	0,0011	HO	HO	0,0076	125*	HO
360	0,010	HO	HO	0,082	106*	HO
361	0,00037	HO	HO	0,025	105*	HO
362	0,0040	HO	HO	0,021	99*	HO
363	0,013	HO	HO	0,13	111*	HO
364	0,0079	HO	HO	0,039	111*	HO
365	0,0081	HO	HO	0,052	92****	HO
366	0,010	HO	HO	0,063	97*	HO
367	0,0021	HO	HO	0,021	99*	HO
368	0,0017	HO	HO	0,0075	110*	HO
369	0,00070	HO	HO	0,0066	106*	HO
370	0,00069	HO	HO	0,010	96*	HO
371	0,00088	HO	HO	0,019	108*	HO
372	0,0092	HO	HO	0,059	125*	HO

036318

373	0,0019	HO	HO	0,0046	122*	HO
374	0,0016	HO	HO	0,0048	121*	HO
375	0,0057	HO	HO	0,029	105*	HO
376	0,0038	HO	HO	0,060	101*	HO
377	0,0034	HO	HO	0,032	91*	HO
378	0,018	HO	HO	0,079	109*	HO
379	0,0024	HO	HO	0,055	101*	HO
380	0,0016	HO	HO	0,018	108*	HO
381	0,0067	HO	HO	0,012	107*	HO
382	0,047	HO	HO	0,30	107*	HO
383	0,0026	HO	HO	0,092	108*	HO
384	0,0050	HO	HO	0,070	98*	HO
385	0,10	HO	HO	0,35	95*	HO
386	0,0094	HO	HO	0,072	99*	HO
387	0,0099	HO	HO	0,13	102*	HO
388	0,0086	HO	HO	0,085	103*	HO
389	0,0077	HO	HO	0,14	90*	HO
390	0,012	HO	HO	0,028	99*	HO
391	0,0042	HO	HO	0,035	106*	HO
392	0,044	HO	HO	0,13	102*	HO
393	0,029	HO	HO	0,027	118*	HO
394	0,0020	HO	HO	0,034	114*	HO
395	0,040	HO	HO	0,034	103*	HO
396	0,0011	HO	HO	0,021	96*	HO
397	0,0012	HO	HO	0,0090	118*	HO
398	0,0015	HO	HO	0,039	109*	HO
399	0,0012	HO	HO	0,025	100*	HO
400	0,013	HO	HO	0,056	84*	HO
401	0,0043	HO	HO	0,038	102***	HO
402	0,0058	HO	HO	0,037	99*	HO
403	0,0045	HO	HO	0,036	108*	HO
404	0,0038	HO	HO	0,015	98*****	HO
405	0,0020	HO	HO	0,11	95*	HO
406	0,0027	HO	HO	0,081	92*****	HO
407	0,015	HO	HO	0,12	100*	HO
408	0,0038	HO	HO	0,073	83*	HO
409	0,0063	HO	HO	0,036	103*	HO
410	0,0011	HO	HO	0,018	97*	HO
411	0,0036	HO	HO	0,11	100*	HO
412	0,0034	HO	HO	0,037	127*	HO
413	0,00082	HO	HO	0,020	133***	HO
414	0,0017	HO	HO	0,013	110*	HO
415	0,0011	HO	HO	0,064	97*	HO
416	0,00043	HO	HO	0,037	89***	HO
417	0,0024	HO	HO	0,028	94***	HO
418	0,00077	HO	HO	0,032	105*	HO
419	0,00021	HO	HO	0,034	84*	HO
420	0,00073	HO	HO	0,032	103*	HO
421	0,0010	HO	HO	0,064	98***	HO
422	0,00062	HO	HO	0,023	101*	HO
423	0,0011	HO	HO	0,038	103*	HO
424	0,00023	HO	HO	0,063	98*	HO
425	0,00018	HO	HO	0,050	103*	HO
426	0,00037	HO	HO	0,079	96*	HO
427	0,0030	HO	HO	0,0030	113*	HO
428	0,0010	HO	HO	0,017	113*	HO
429	0,0025	HO	HO	0,0095	113****	HO
430	0,00060	HO	HO	0,013	130***	HO
431	0,00036	HO	HO	0,020	107*	HO
432	0,0013	HO	HO	0,011	122****	HO
433	0,0012	HO	HO	0,025	128*	HO
434	0,00063	HO	HO	0,011	103*	HO
435	0,0023	HO	HO	0,021	105*	HO
436	0,0010	HO	HO	0,048	117***	HO
437	0,00044	HO	HO	0,016	90*	HO
438	0,0040	HO	HO	0,083	99***	HO
439	0,00027	HO	HO	0,010	102*	HO
440	0,00072	HO	HO	0,031	104*	HO
441	0,00047	HO	HO	0,036	106*	HO
442	0,0016	HO	HO	0,32	96***	HO
443	0,0022	HO	HO	0,016	107*	HO
444	0,0023	HO	HO	0,0045	102*	HO
445	0,012	HO	HO	0,096	73*	HO
446	0,013	HO	HO	0,18	108*	HO
447	0,0021	HO	HO	0,075	89*	HO
448	0,00080	HO	HO	0,028	99*	HO
449	0,0021	HO	HO	0,021	108*	HO
450	0,050	HO	HO	0,23	106*	HO
451	0,00029	HO	HO	0,29	99*	HO

HO - значение не было определено,

* % ингибирования показан при концентрации соединения 3 мкМ,

** % ингибирования показан при концентрации соединения 2 мкМ,

*** % ингибирования показан при концентрации соединения 1 мкМ,

**** % ингибирования показан при концентрации соединения 0,33 мкМ,

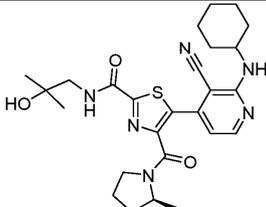
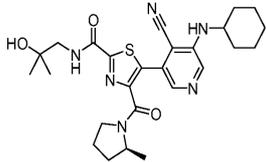
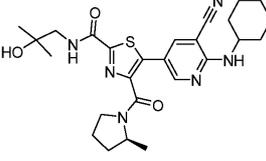
***** % ингибирования показан при концентрации соединения 0,3 мкМ,

***** % ингибирования показан при концентрации соединения 0,11 мкМ.

Сравнительные данные

Соединения 6-аминопиридин-3-илтиазола настоящего изобретения демонстрируют неожиданно превосходную модуляторную активность в отношении ROR γ t в сравнении с 2-аминопиридин-3-илтиазоловыми и 5-аминопиридин-3-илтиазоловыми аналогами, как показано в табл. 2.

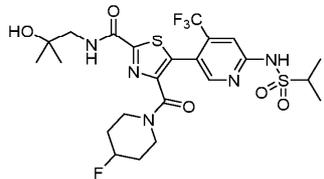
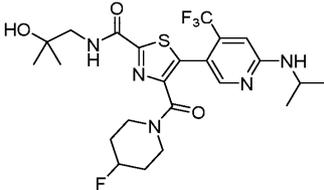
Таблица 2

№ примера	Структура	Анализ ThermoFluor®, Kd (мкМ)	Анализ В или С репортерного гена ROR γ t (FL), IC ₅₀ (мкМ)
Сравнительный пример 1	 2-аминопиридин-4-иловая основа	3,0	> 6
Сравнительный пример 2	 5-аминопиридин-3-иловая основа	5,8	3
146	 6-аминопиридин-3-иловая основа	0,21	0,83

В табл. 2 сравниваются обладающие признаками изобретения 6-аминопиридин-3-илтиазоловые соединения по примеру 146 с двумя соединениями-аналогами, сравнительным примером 1, представляющим собой 2-аминопиридин-4-илтиазол, и сравнительным примером 2, представляющим собой 5-аминопиридин-3-илтиазол. Соединение изобретения является неожиданно превосходящим, давая 7,2-кратное улучшение в анализе активности по гену-репортеру ROR γ t относительно сравнительного примера 1 и 3,6-кратное улучшение в анализе активности по гену-репортеру ROR γ t относительно сравнительного примера 2. При сравнении тех же соединений в анализе связывания ThermoFluor® соединение изобретения, пример 146, снова оказывается неожиданно превосходящим, давая 14-кратное улучшение в анализе со связыванием ROR γ t ThermoFluor® относительно сравнительного примера 1 и 27-кратное улучшение в анализе со связыванием ROR γ t ThermoFluor® относительно сравнительного примера 2.

Кроме того, соединения 6-аминопиридин-3-илтиазола настоящего изобретения демонстрируют неожиданно превосходную модуляторную активность в отношении ROR γ t в сравнении с 6-сульфонамидными аналогами, как показано в табл. 3.

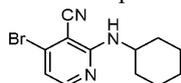
Таблица 3

№ примера	Структура	Анализ ThermoFluor®, Kd (мкМ)	Анализ А репортерного гена RORγt (FL), IC ₅₀ (мкМ)
Сравнительный пример 3		53	> 6
12		0,063	0,85

Следовательно, соединение примера 12 демонстрирует желаемое значение IC₅₀, равное 0,85 мкМ. С другой стороны, 6-сульфонамидный аналог демонстрирует IC₅₀ выше 6 мкМ, что делает его неподходящим для разработки терапевтического препарата вследствие нежелательной модуляторной активности в отношении RORγt. При сравнении тех же соединений в анализе связывания ThermoFluor® соединение примера 12 снова оказывается неожиданно превосходящим, давая более чем 800-кратное улучшение в анализе связывания RORγt ThermoFluor® относительно сравнительного примера 3.

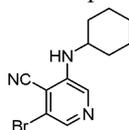
Синтез соединений сравнительных примеров

Сравнительное промежуточное соединение 1. 4-Бром-2-(циклогексиламино)никотинитрил



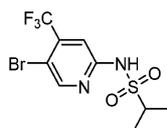
Во флакон добавляли 2,4-дибромникотинитрил (300 мг, 1,11 ммоль) и циклогексиламин (0,64 мл, 5,56 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 мин. Смесь разделяли между насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл), водой (10 мл) и EtOAc (20 мл). Водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc (25 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи FCC (EtOAc/гексаны=от 0/100 до 25/75) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

Сравнительное промежуточное соединение 2. 3-Бром-5-(циклогексиламино)изоникотинитрил



Во флакон добавляли 3,5-дибром-4-цианопиридин (500 мг, 1,85 ммоль), Pd(OAc)₂ (42 мг, 0,19 ммоль), XantPhos (214 мг, 0,37 ммоль), Cs₂CO₃ (1,51 г, 4,63 ммоль) и циклогексиламин (0,21 мл, 1,85 ммоль). Из флакона откачивали воздух и дважды заполняли его азотом, после чего добавляли 1,4-диоксан (7,1 мл), и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4,5 ч. Смеси позволяли охладиться до комнатной температуры, затем разделяли между водой (25 мл) и EtOAc (40 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (40 мл), затем органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи FCC (100% ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества кремового цвета.

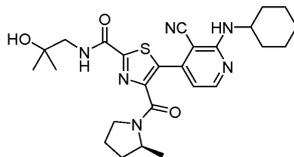
Сравнительное промежуточное соединение 3. N-(5-Бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид



Во флакон добавляли 5-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (0,52 г, 2,17 ммоль), NaN (60% в минеральном масле, 209 мг, 4,3 ммоль) и DMF (8,7 мл). Смесь охлаждали до 0°C и перемешивали при этой температуре в течение 20 мин. Далее по каплям добавляли изопропилсульфонилхлорид (310 мг, 2,17 ммоль) при 0°C. Смеси позволяли прогреться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре еще два часа. Далее смесь выливали в ледяную воду (15 мл) и осажденное твердое вещество собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества жел-

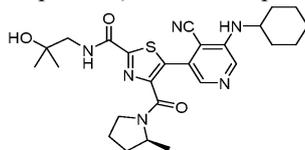
того цвета.

Сравнительный пример 1. (S)-5-(3-Циано-2-(циклогексиламино)пиридин-4-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



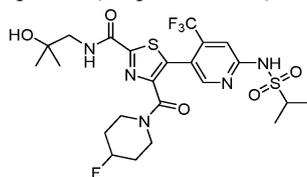
В высушенный в печи флакон в азотной атмосфере помещали (S)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид (46 мг, 0,15 ммоль, промежуточное соединение 69), 4-бром-2-(циклогексиламино)никотинитрил (41 мг, 0,15 ммоль, сравнительное промежуточное соединение 1), K_2CO_3 (81 мг, 0,59 ммоль), пивалевую кислоту (6 мг, 0,059 ммоль) и бутиронитрил (0,91 мл, барботированный азотом в течение 1 ч до добавления). Смесь барботировали азотом в течение 30 мин, затем добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (7,5 мг, 0,015 ммоль) и смесь барботировали азотом в течение 2 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 19 ч при 100°C. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (15 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Неочищенный продукт очищали основной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде аморфного твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}N_6O_3S$ - 510,7; полученное m/z - 511,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30-8,26 (м, 1H), 7,60-7,51 (м, 1H), 6,69-6,63 (м, 1H), 5,16-5,10 (м, 1H), 4,34-4,25 (м, 1H), 4,06-3,96 (м, 1H), 3,73-3,57 (м, 2H), 3,52-3,45 (м, 2H), 2,20-1,72 (м, 9H), 1,70-1,62 (м, 2H), 1,48-1,38 (м, 2H), 1,35-1,29 (м, 9H), 1,27-1,23 (м, 2H).

Сравнительный пример 2. (S)-5-(4-Циано-5-(циклогексиламино)пиридин-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2-метилпирролидин-1-карбонил)тиазол-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в сравнительном примере 1, применяя 3-бром-5-(циклогексиламино)изоникотинитрил (сравнительное промежуточное соединение 2) вместо 4-бром-2-(циклогексиламино)никотинитрила. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}N_6O_3S$ - 510,7; полученное m/z - 511,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (с, 1H), 8,02-7,96 (м, 1H), 7,59-7,50 (м, 1H), 4,53-4,49 (м, 1H), 4,46-4,25 (м, 1H), 3,78-3,68 (м, 1H), 3,67-3,60 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 3H), 2,19-2,06 (м, 3H), 2,00-1,94 (м, 1H), 1,92 (с, 1H), 1,90-1,79 (м, 3H), 1,71-1,66 (м, 1H), 1,64-1,59 (м, 1H), 1,47-1,37 (м, 2H), 1,33-1,31 (м, 9H), 1,30-1,22 (м, 3H).

Сравнительный пример 3. 4-(4-Фторпиперидин-1-карбонил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(6-((1-метилэтил)сульфонамидо)-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



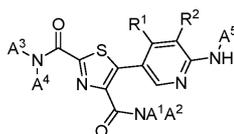
Указанное в заголовке соединение получали так, как описано в примере 57, применяя N-(5-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропан-2-сульфонамид (сравнительное промежуточное соединение 3) вместо 5-бром-2-(циклогексиламино)изоникотинитрила. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{29}F_4N_5O_5S_2$ - 595,2; полученное m/z - 596,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,23 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,43 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 4,95-4,83 (м, 1H), 4,70 (с, 1H), 3,95-3,82 (м, 1H), 3,58-3,47 (м, 4H), 3,29 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,95-1,75 (м, 2H), 1,64 (уш. с, 2H), 1,32 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,13 (с, 6H).

Хотя приведенное выше описание содержит сведения о принципах настоящего изобретения с примерами, приведенными с целью иллюстрации, следует понимать, что практическое применение изобретения охватывает все обычные вариации, адаптации и/или модификации, входящие в объем приведенной ниже формулы изобретения и ее эквивалентов.

Все процитированные здесь документы включены путем ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



Формула I

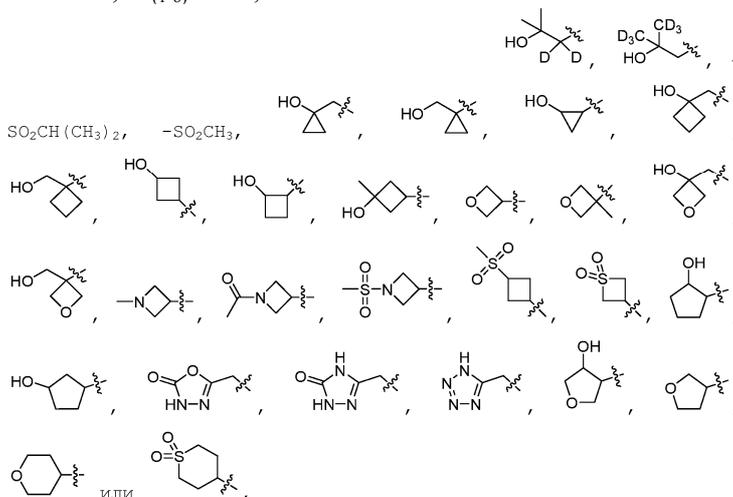
где R^1 представляет собой H, $-C_{(1-3)}$ алкил, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$, OCH_3 , $-OCH_2CH_3$, циклопропил, OCF_3 или $OCHF_2$;

R^2 представляет собой H, F, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ или OCF_3 ; при условии, что R^2 не может представлять собой H, если R^1 представляет собой H;

A^1 и A^2 , взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, образуют кольцо, выбранное из

группы, состоящей из ;

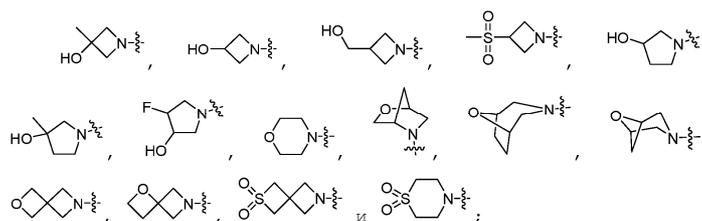
A^3 представляет собой H, $-C_{(1-6)}$ алкил,



причем указанный $-C_{(1-6)}$ алкил необязательно содержит в качестве заместителя одну группу $-NH_2$, одну или две группы $-OH$ и может дополнительно содержать в качестве заместителей до шести атомов фтора;

A^4 представляет собой $-H$ или $-CH_3$;

или A^3 и A^4 , взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, могут образовывать кольцо, выбранное из группы, состоящей из



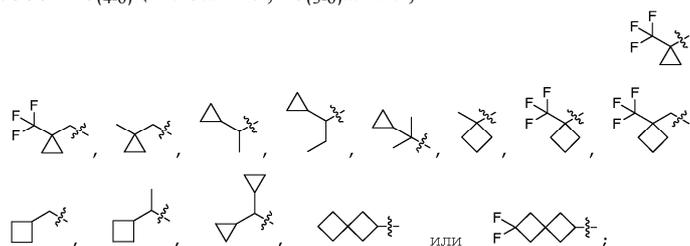
A^5 представляет собой $-C_{(4-6)}$ циклоалкил, $-C_{(1-6)}$ алкил, ;

причем указанные $-C_{(1-6)}$ алкил и $-C_{(4-6)}$ циклоалкил необязательно содержат в качестве заместителя до трех атомов фтора; и указанный $-C_{(1-6)}$ алкил независимо необязательно содержит в качестве заместителя одну циклобутильную или до двух циклопропильных групп;

и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, в котором

A⁵ представляет собой -C₍₄₋₆₎циклоалкил, -C₍₃₋₆₎алкил,



причем указанные -C₍₃₋₆₎алкил и -C₍₄₋₆₎циклоалкил необязательно содержат в качестве заместителя до трех атомов фтора;

и его фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединение по п.2, в котором

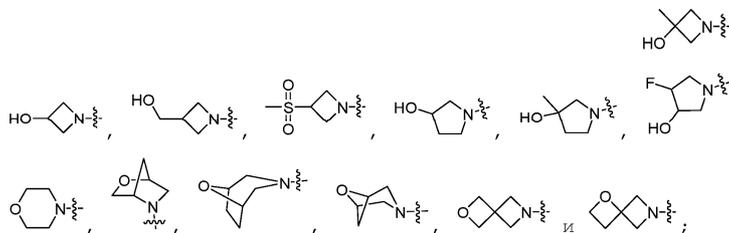
R¹ представляет собой H, -C₍₁₋₃₎алкил, -CHF₂, -CF₃, -CN, OCH₃, -OCH₂CH₃ или циклопропил;

R² представляет собой H, F, -CHF₂, -CF₃, -CN, -OCH₃ или -OCHF₂; при условии, что R² не может представлять собой H, если R¹ представляет собой H;

и его фармацевтически приемлемые соли.

4. Соединение по п.3, в котором

A³ и A⁴, взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из



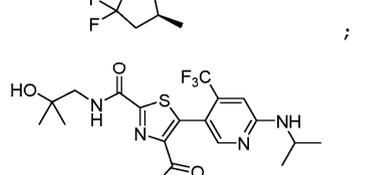
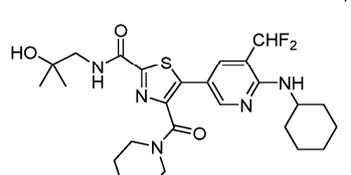
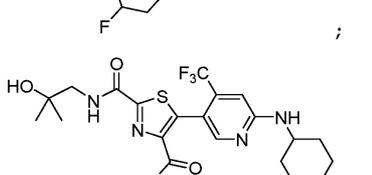
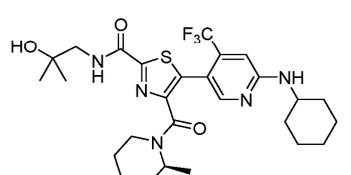
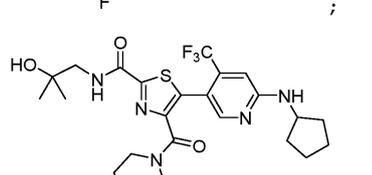
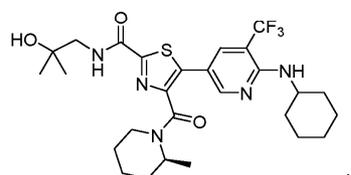
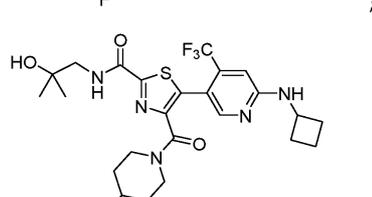
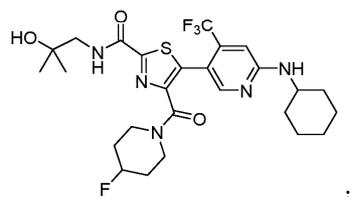
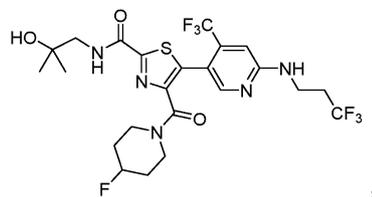
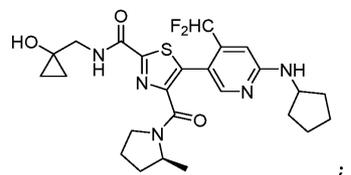
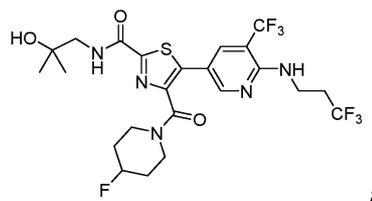
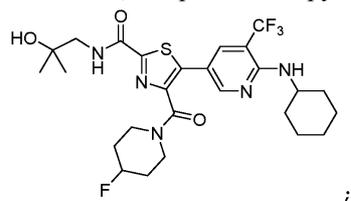
и его фармацевтически приемлемые соли.

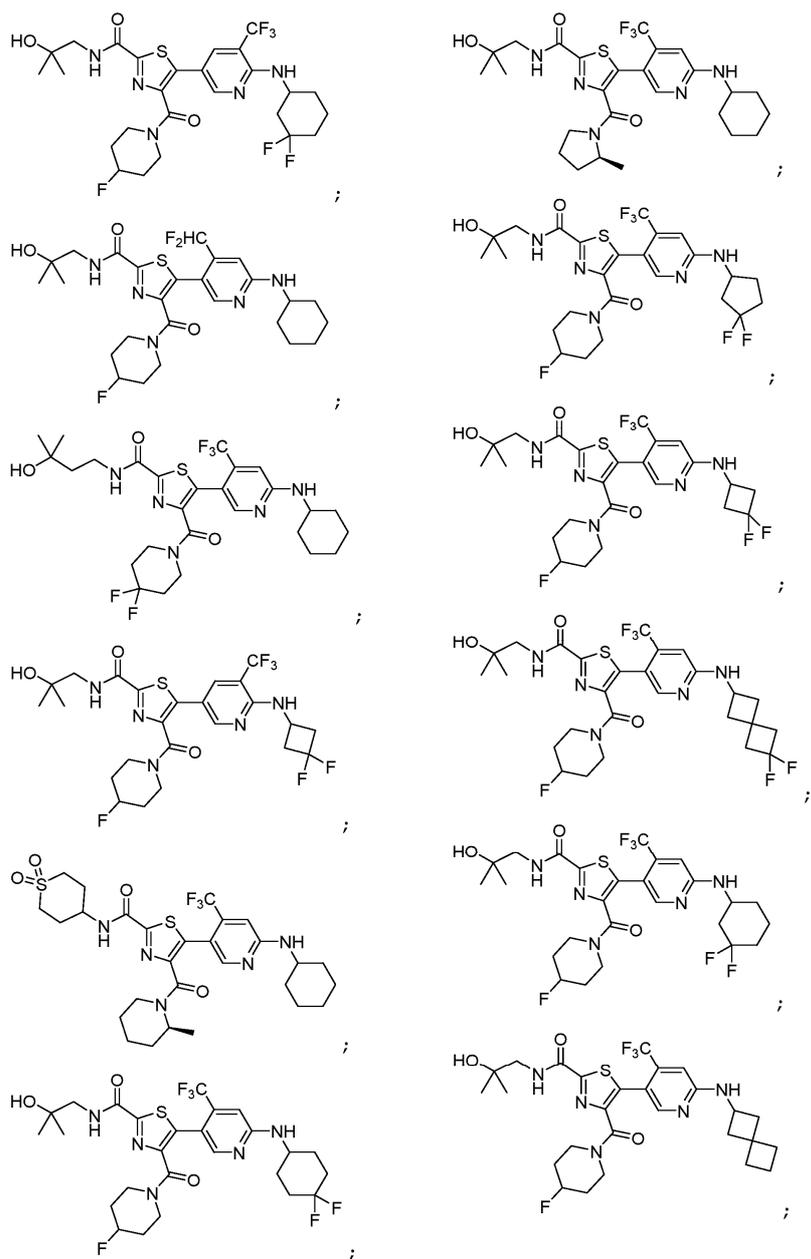
5. Соединение по п.4, в котором

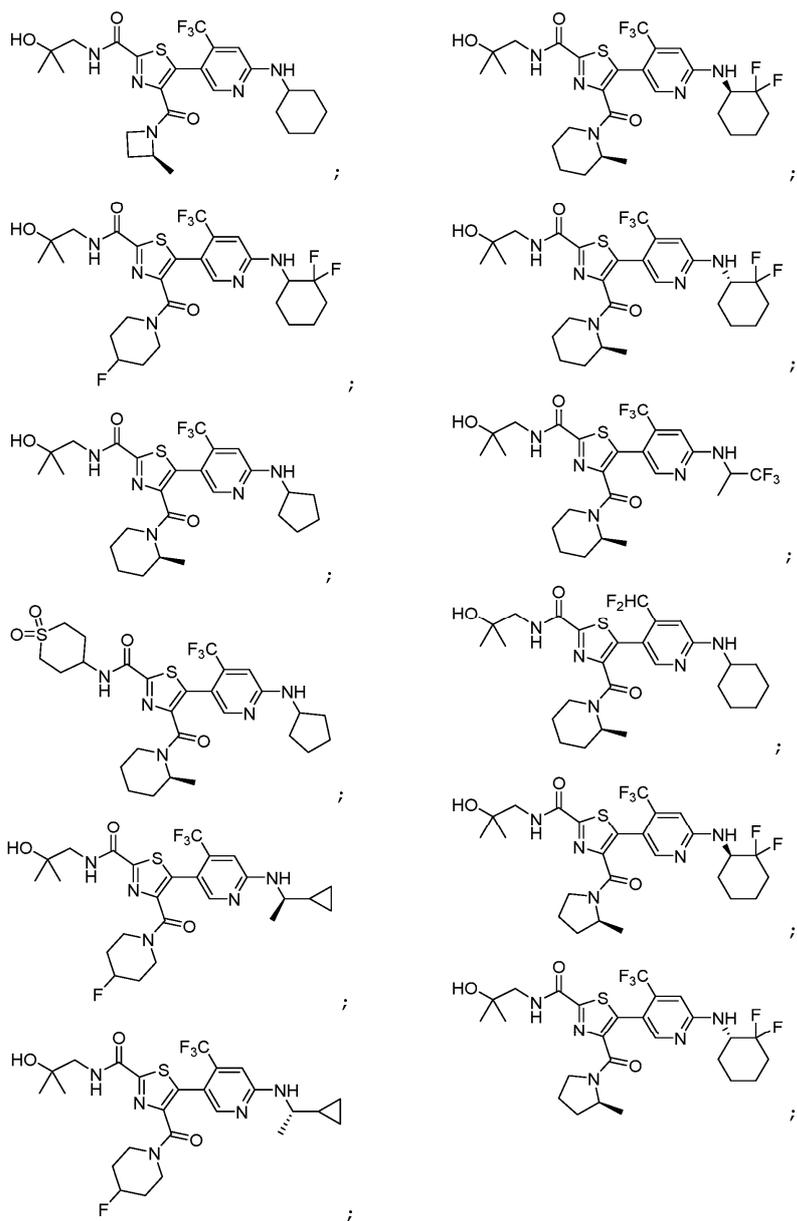
A¹ и A², взятые вместе с присоединенным к ним атомом азота, образуют кольцо, выбранное из

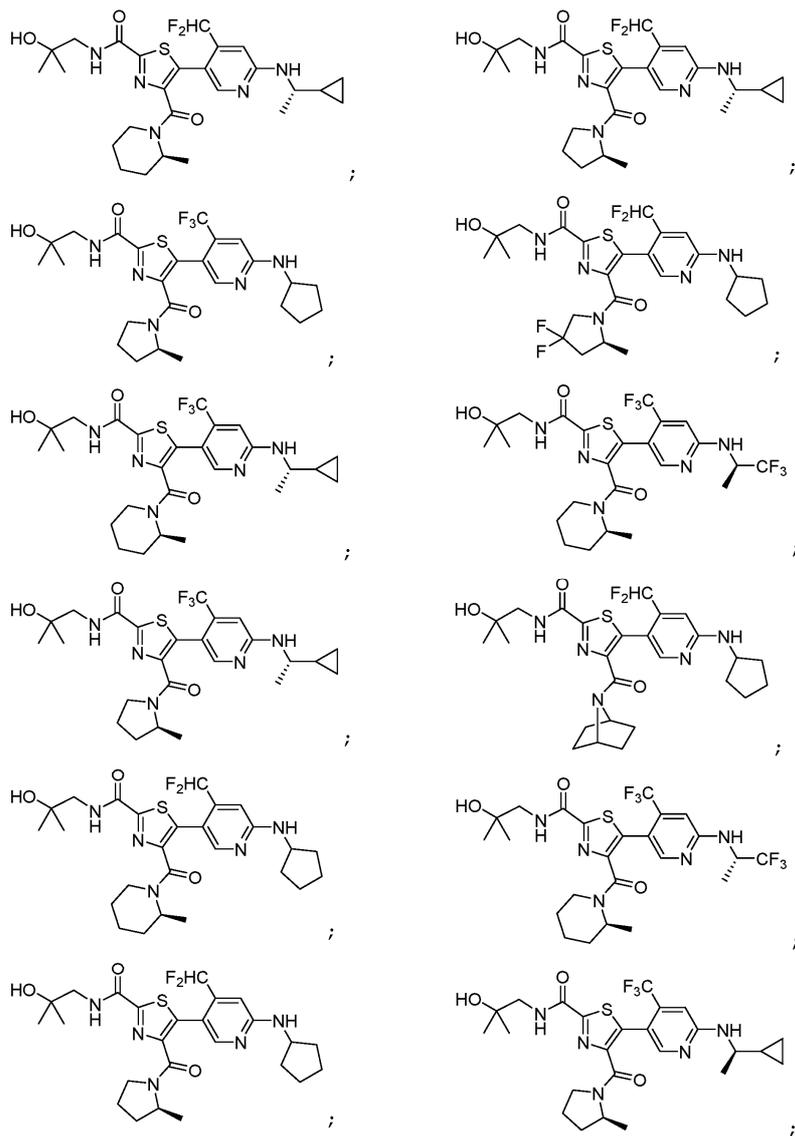
группы, состоящей из и его фармацевтически приемлемые соли.

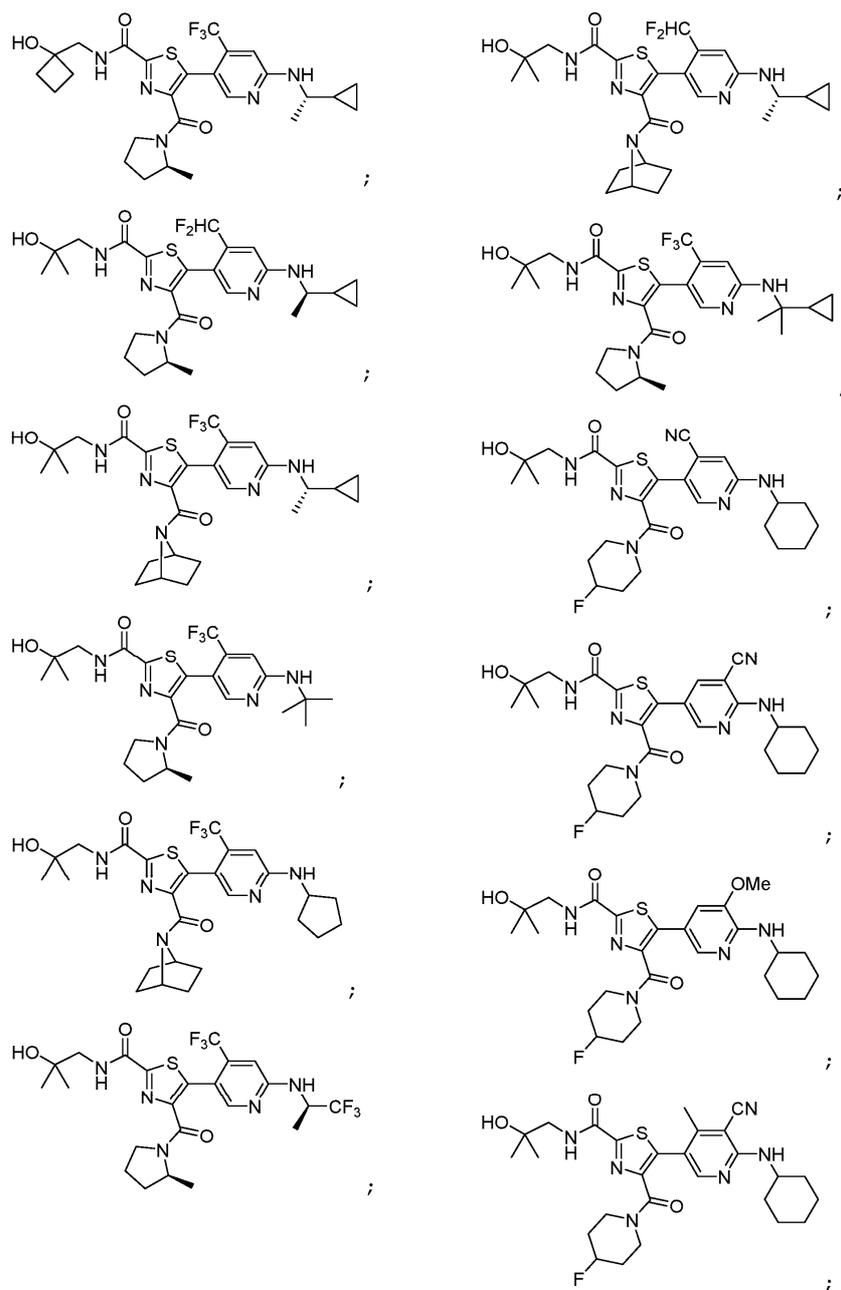
6. Соединение по п.3, выбранное из группы, состоящей из

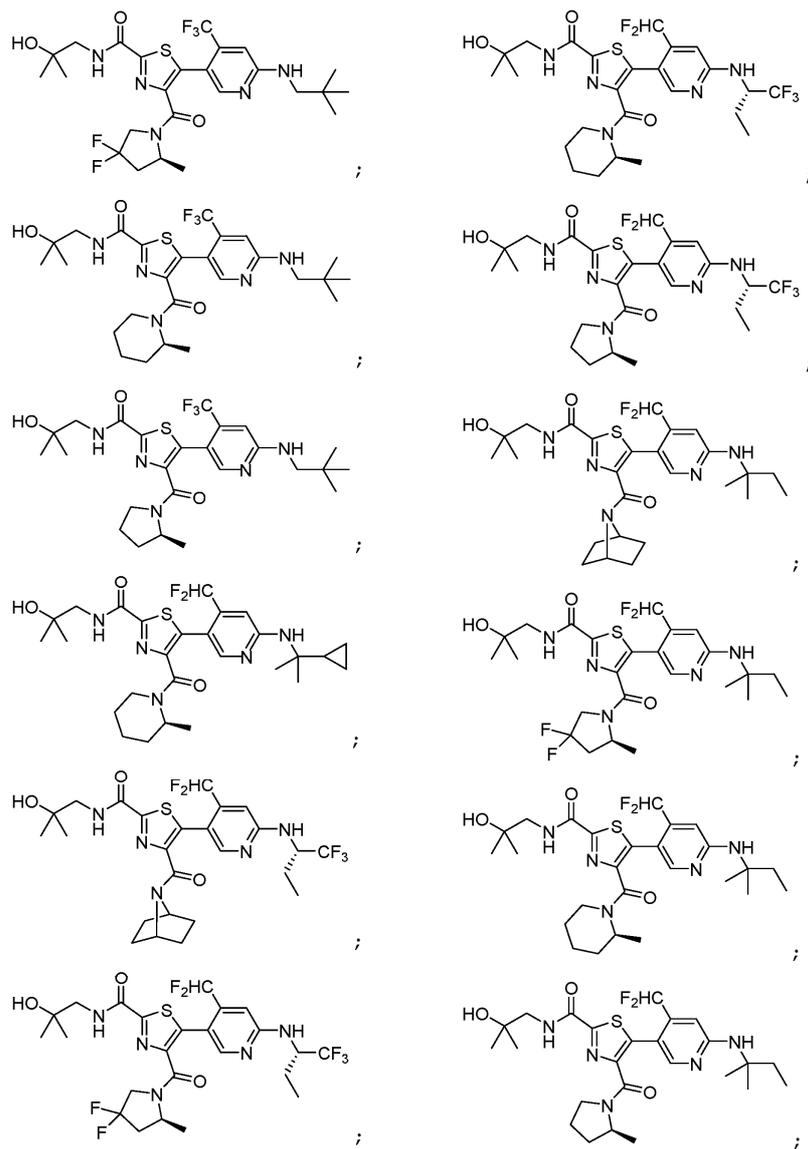


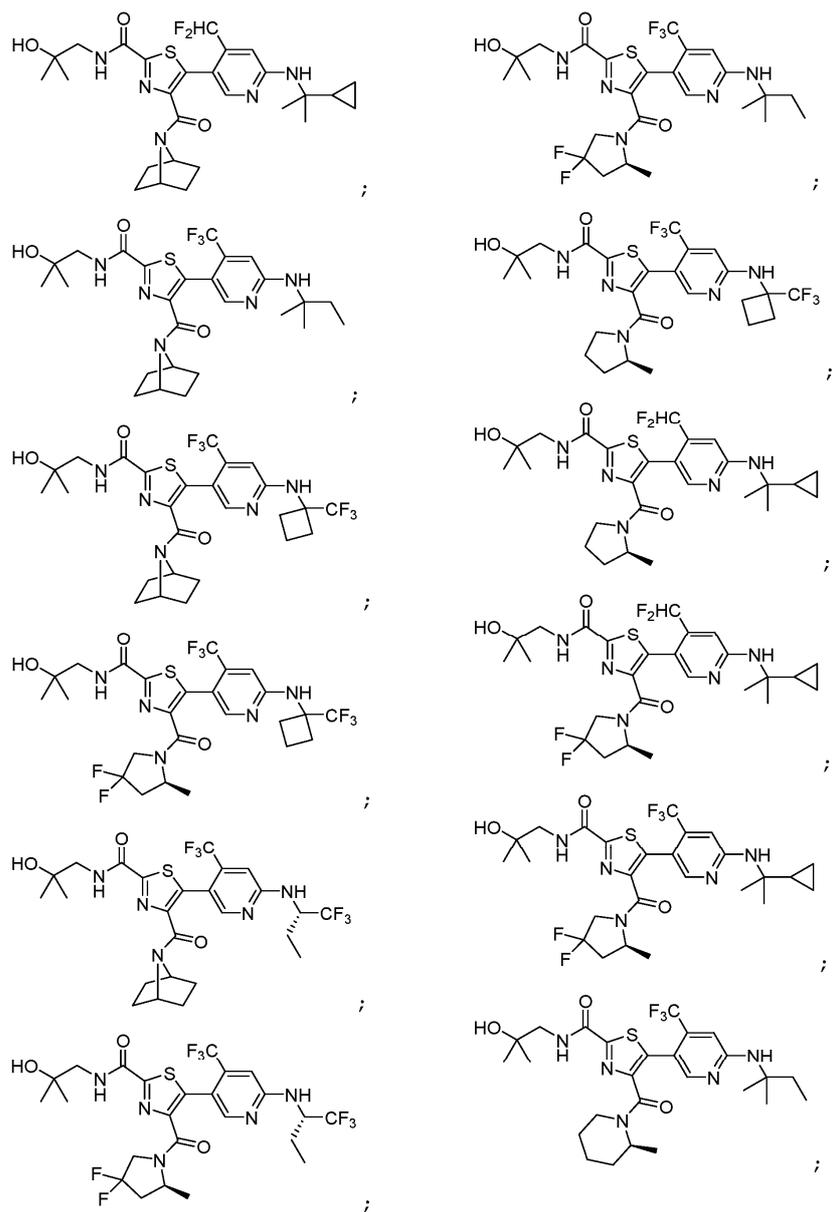


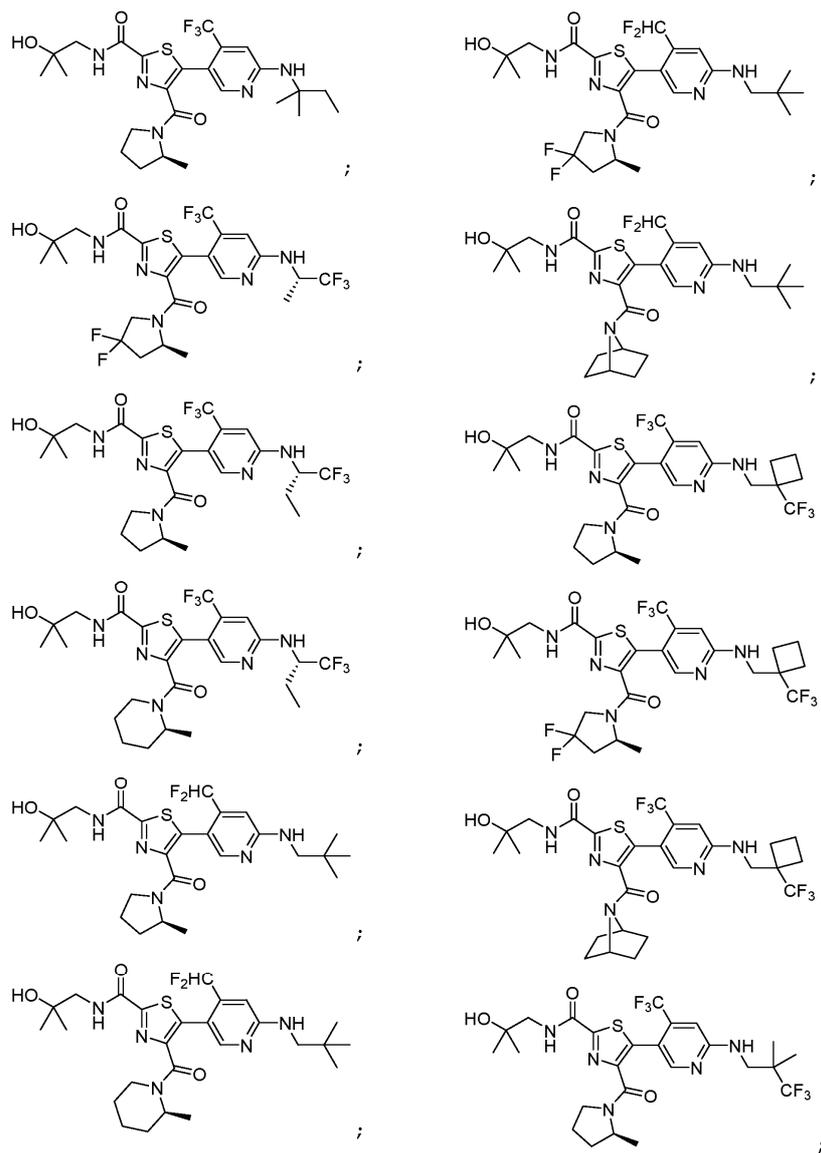


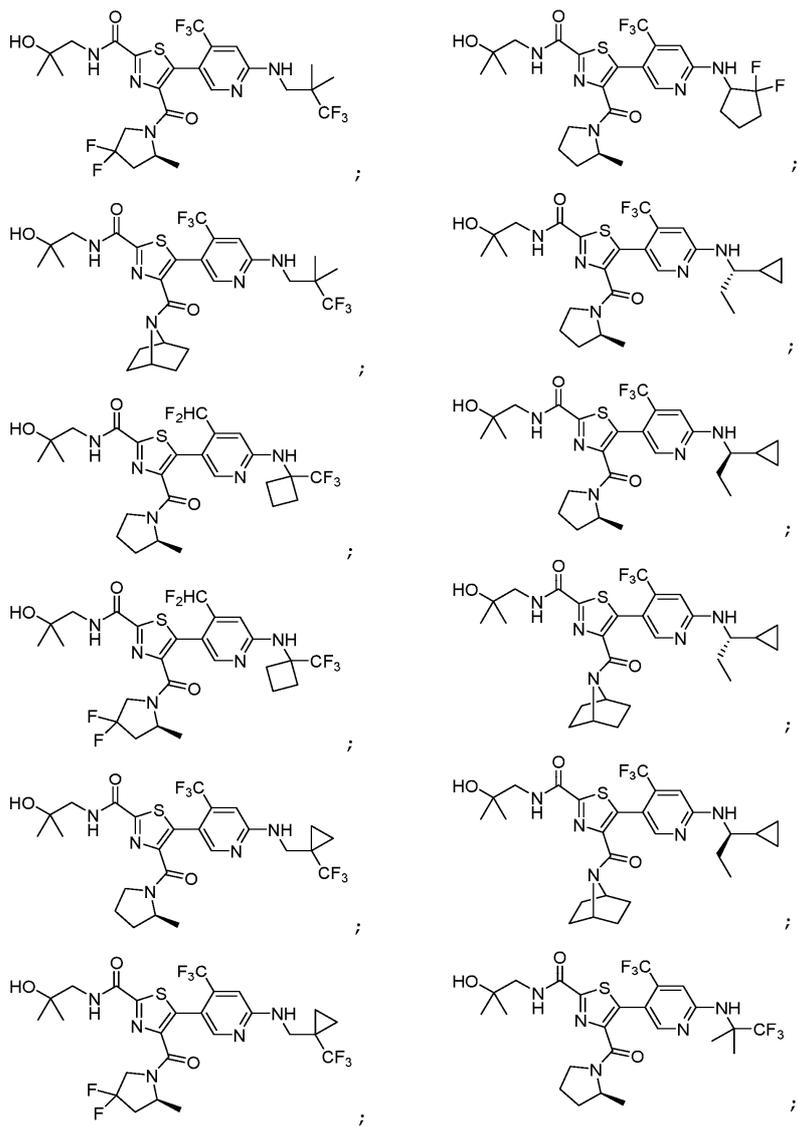


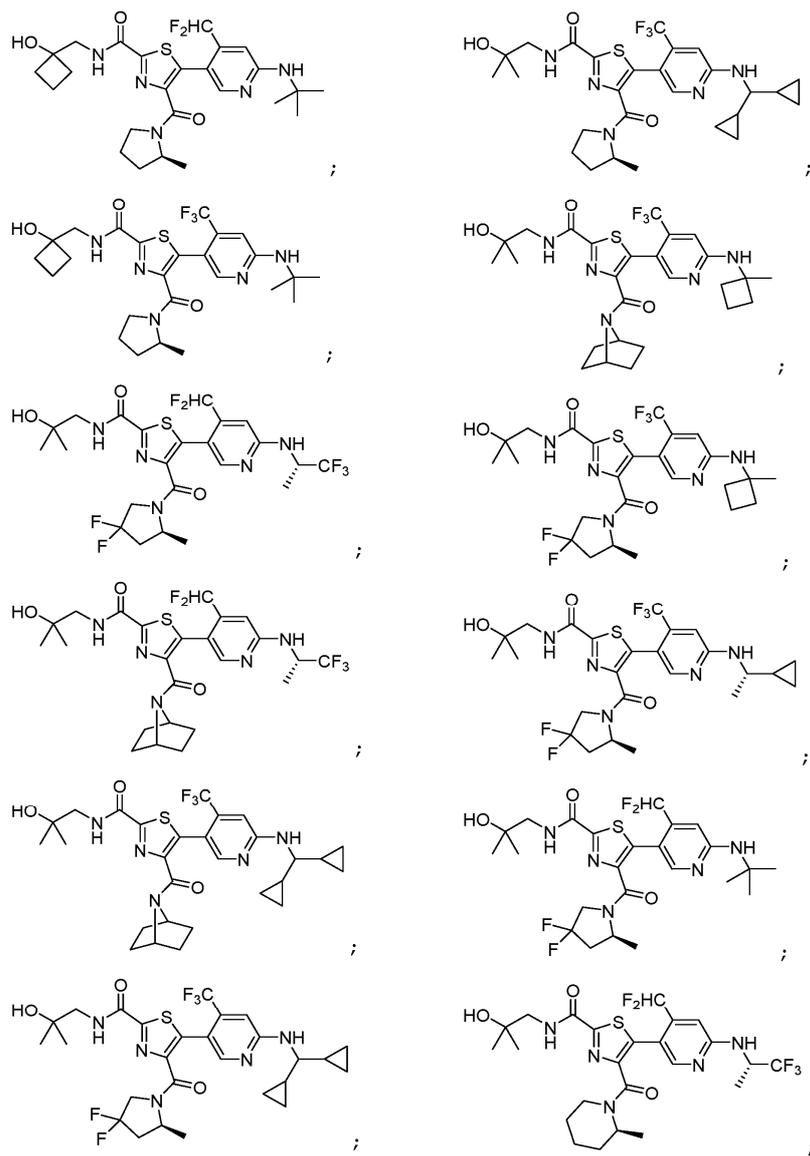


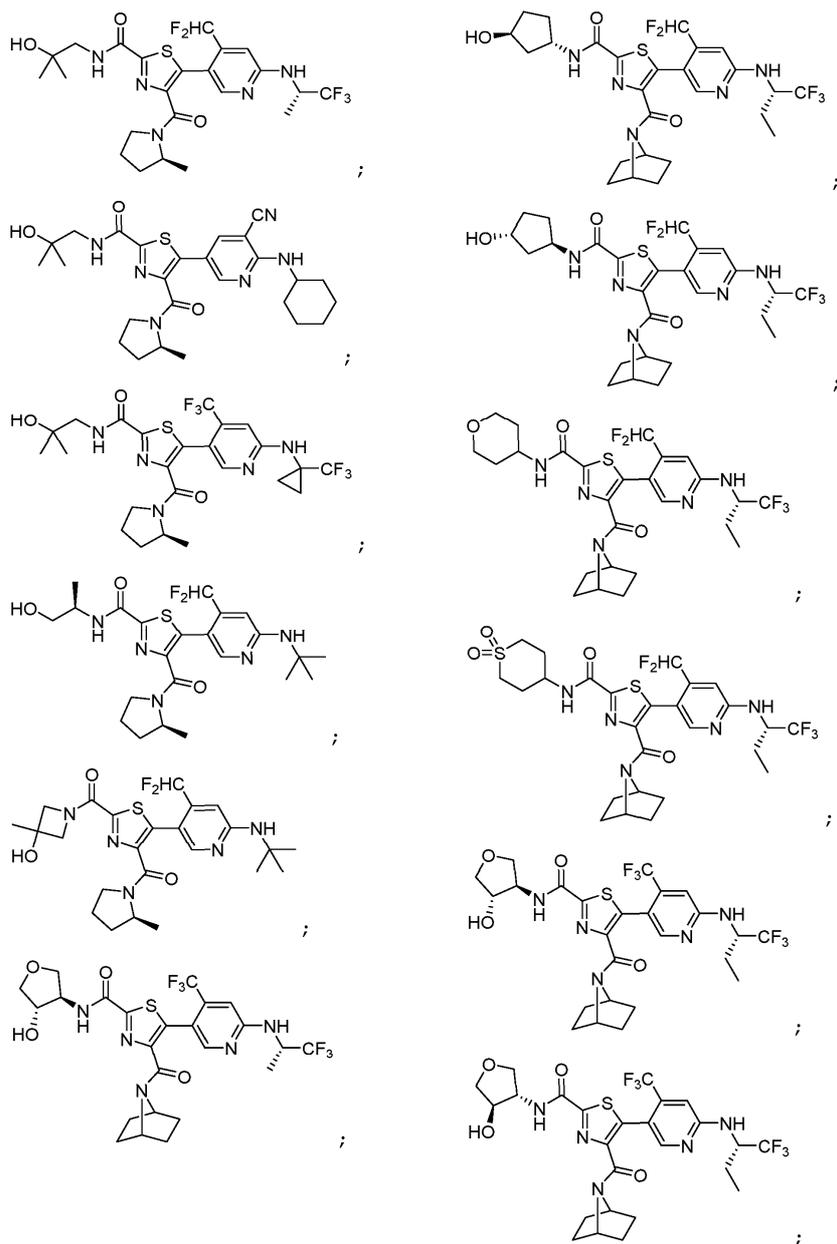


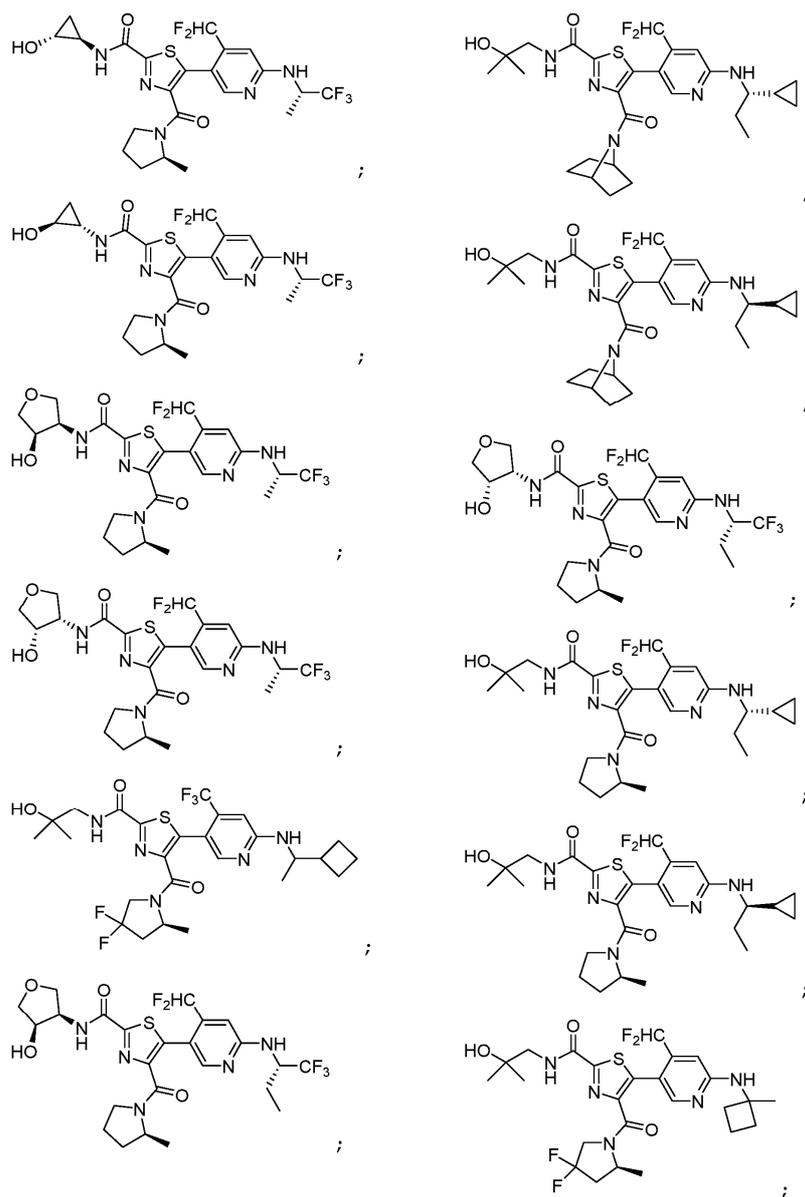


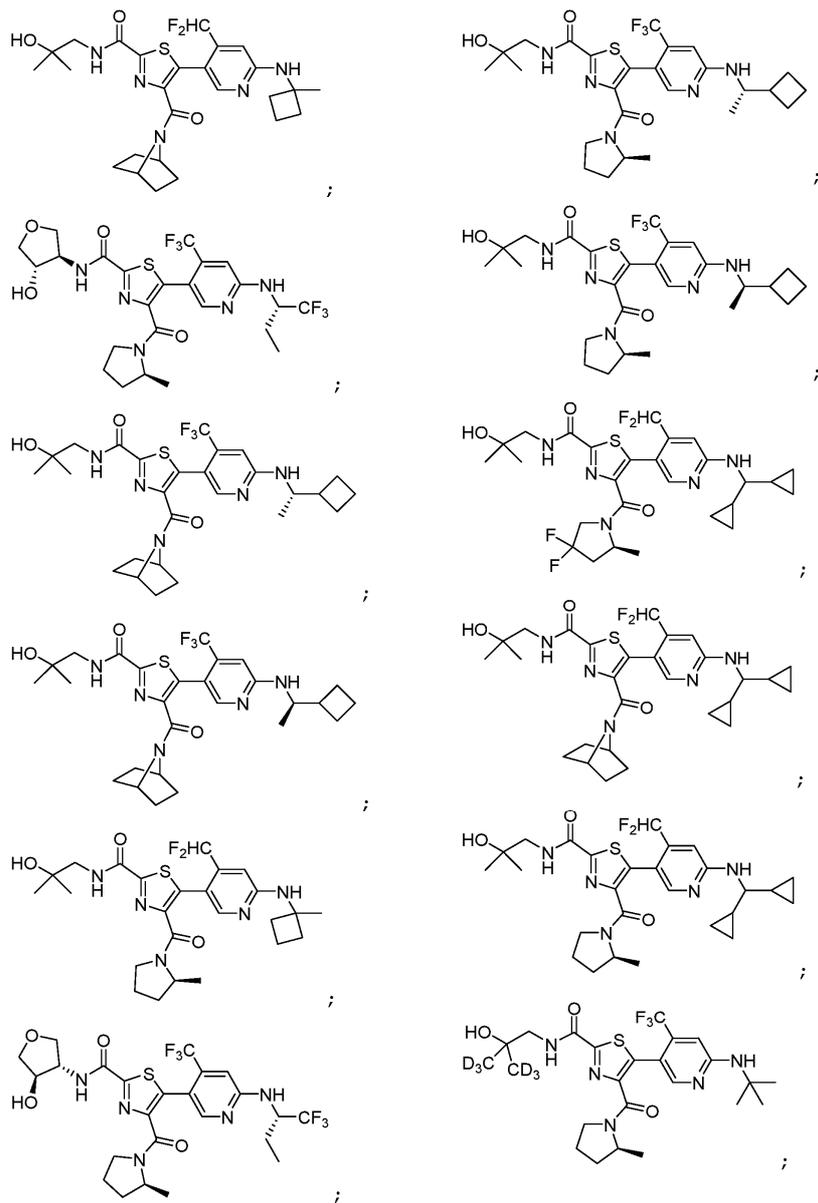


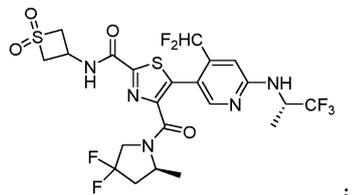
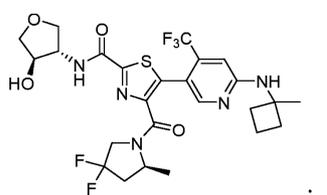
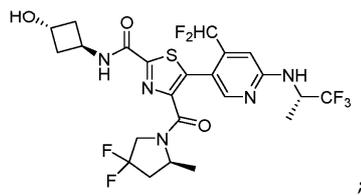
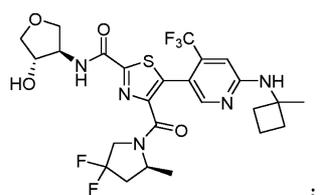
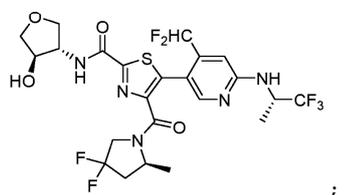
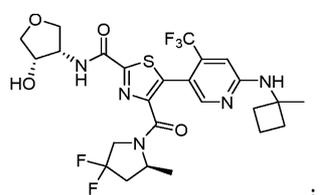
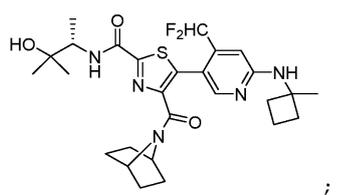
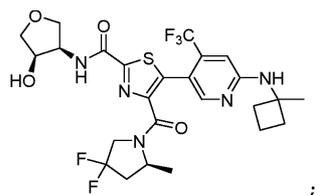
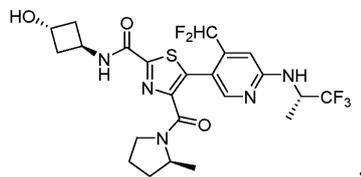
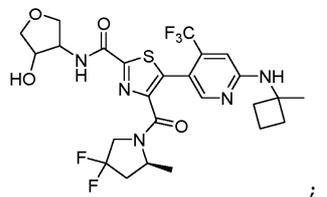
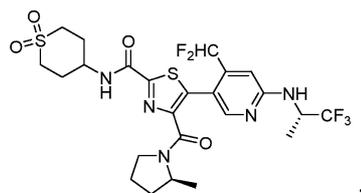
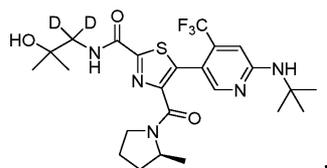


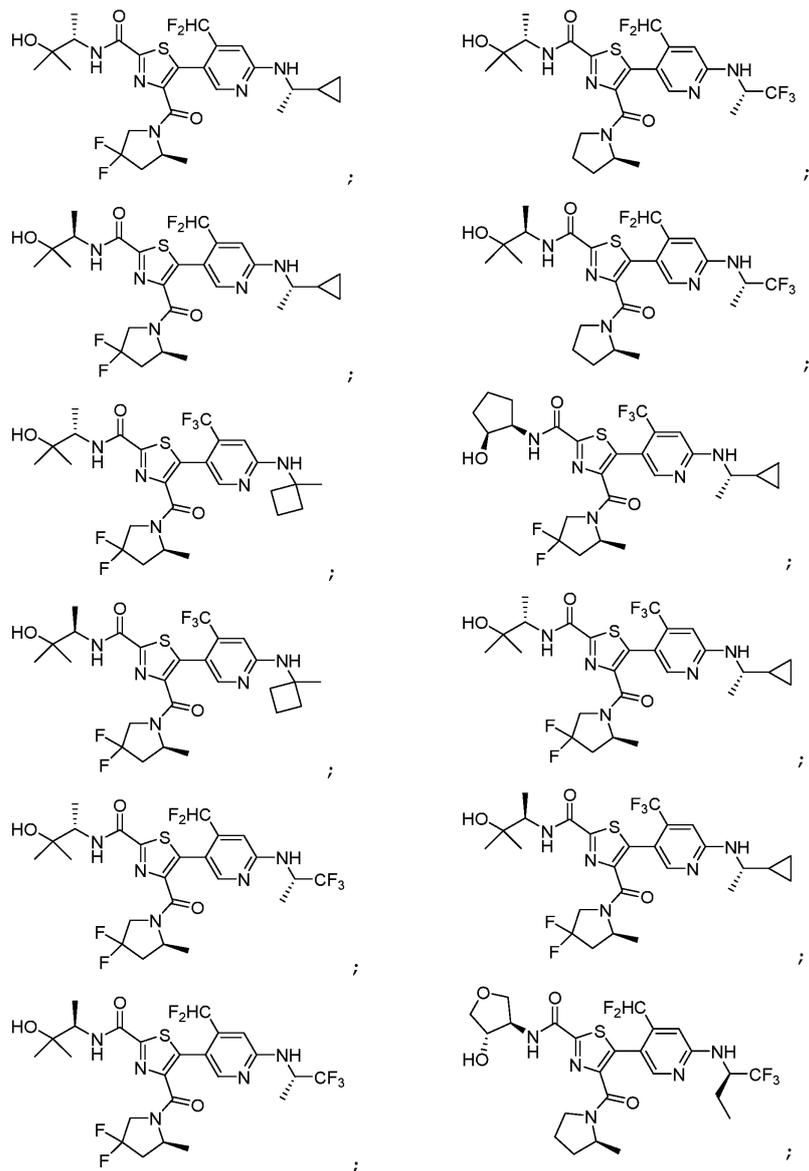


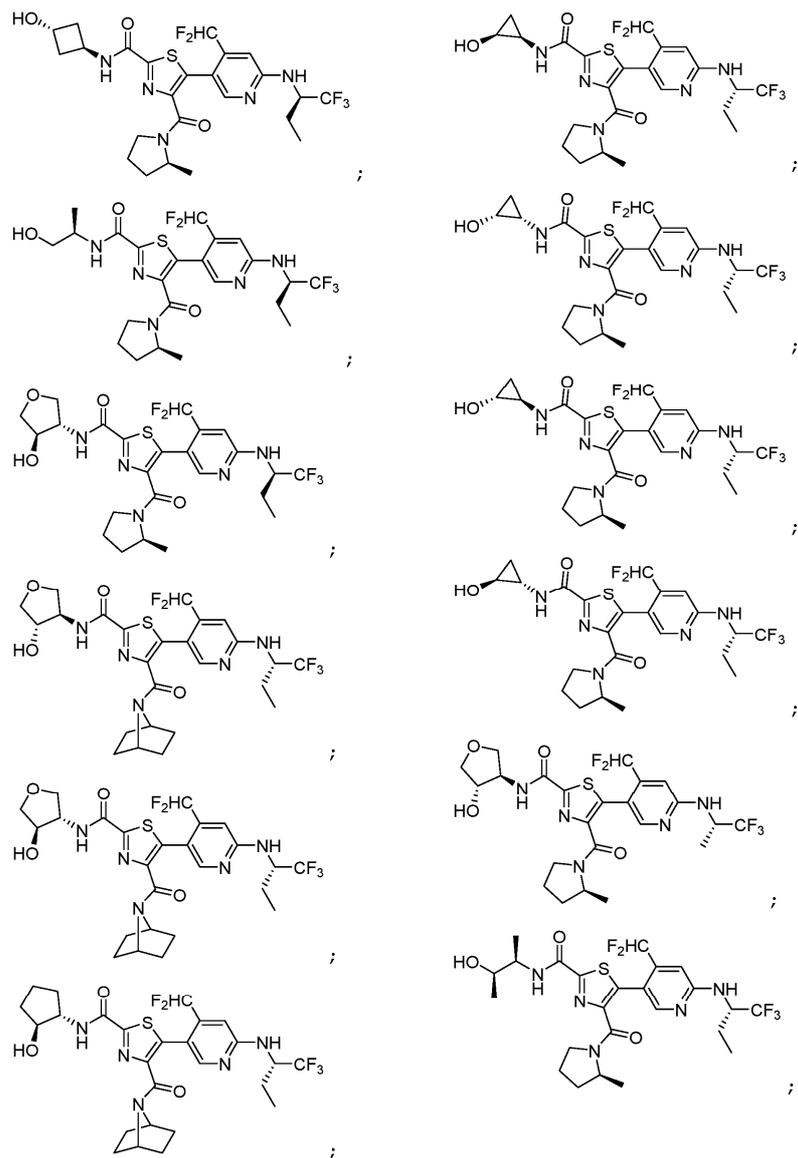


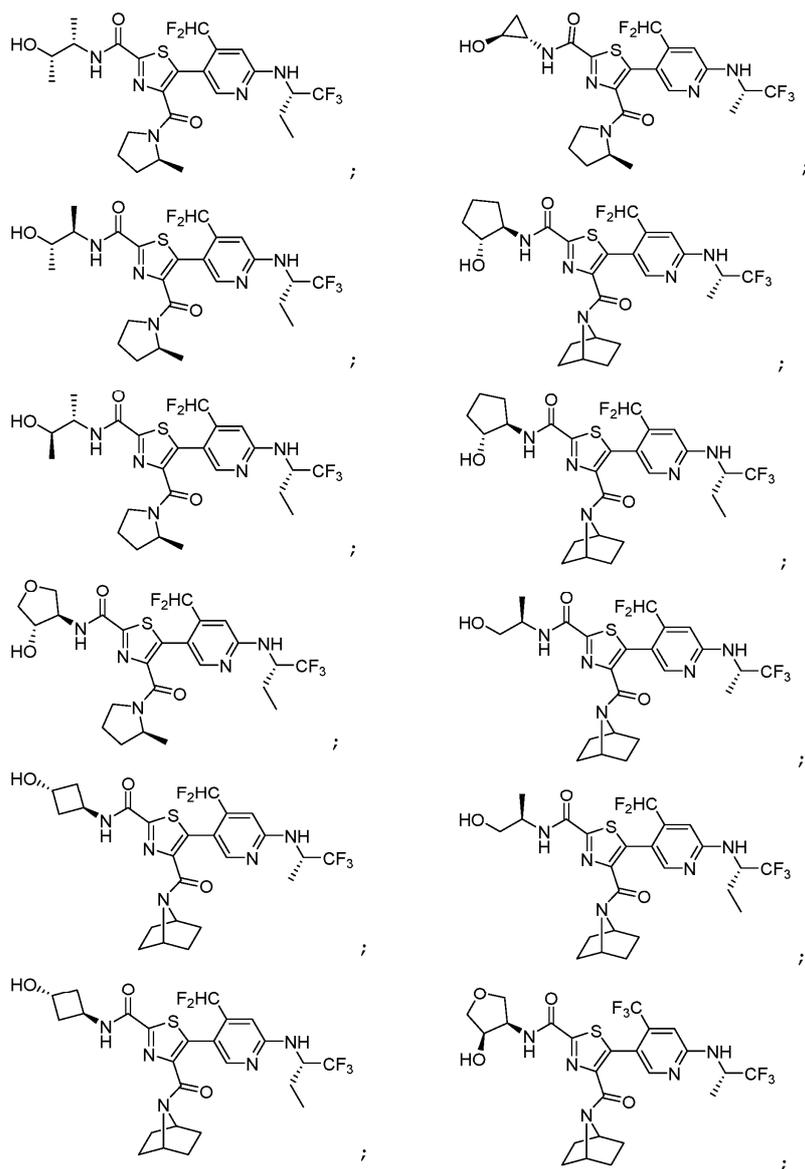


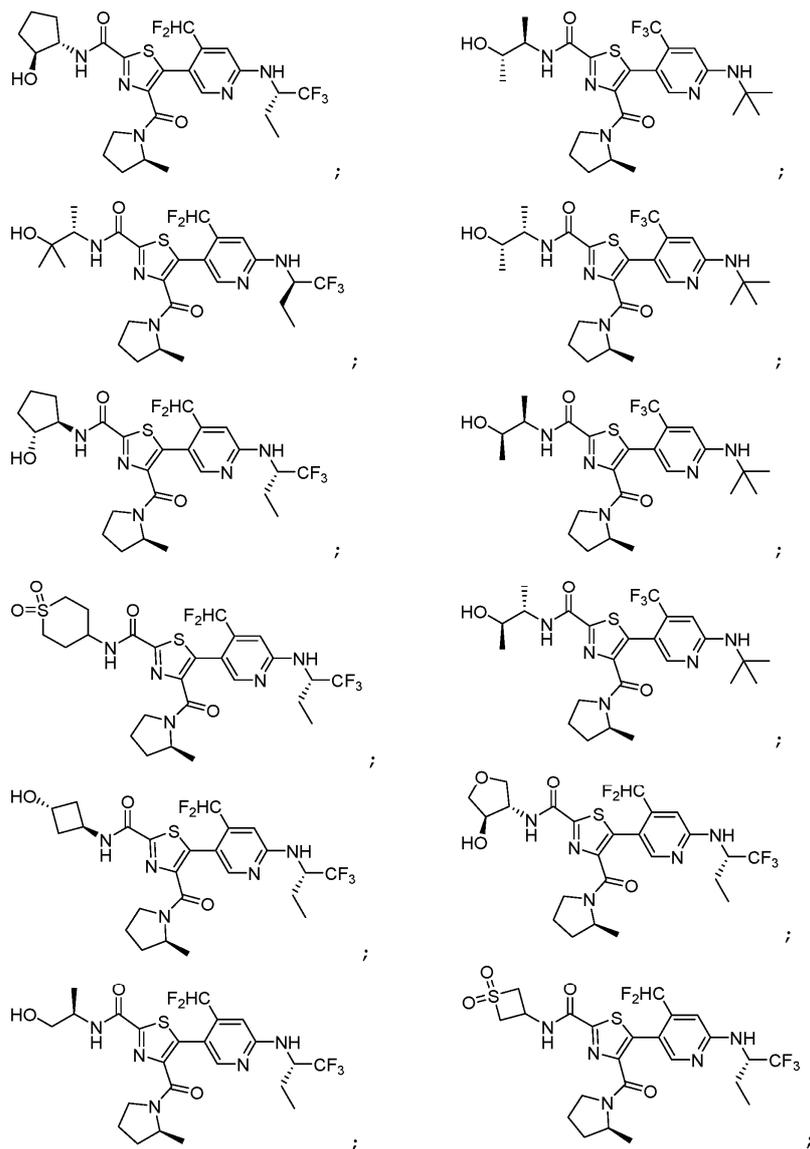


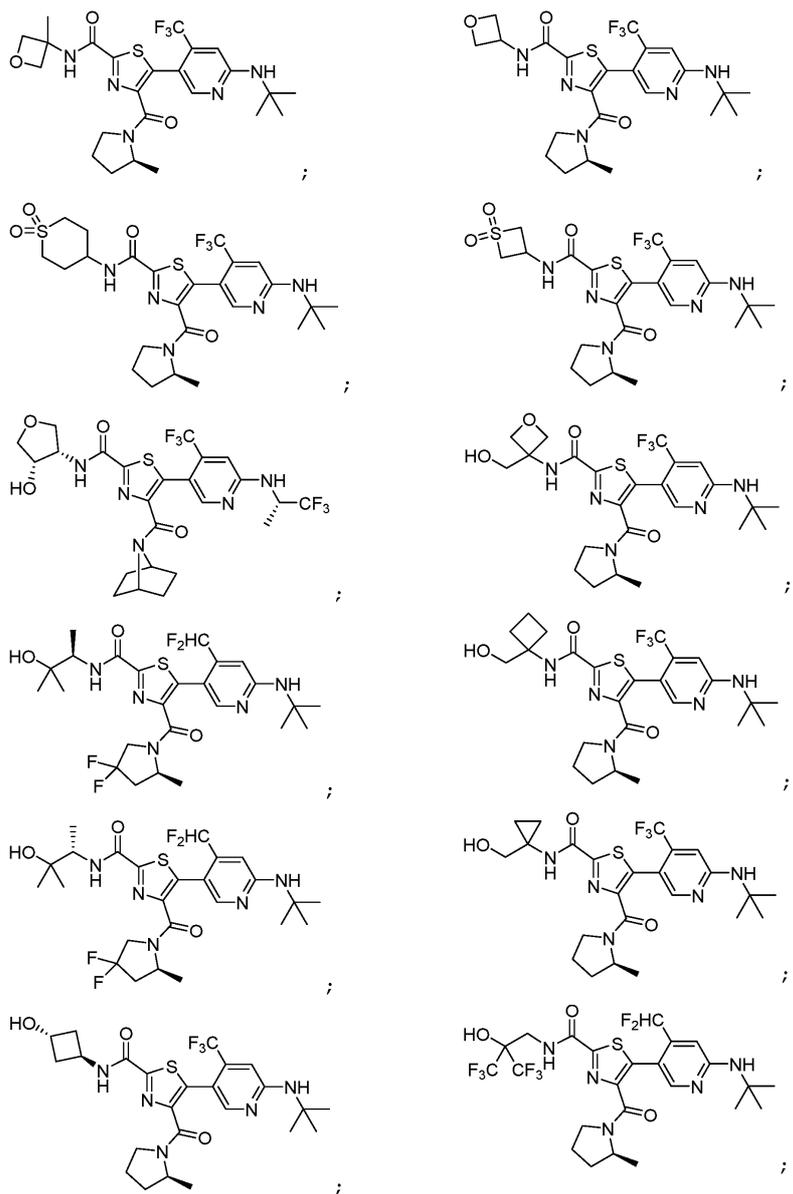


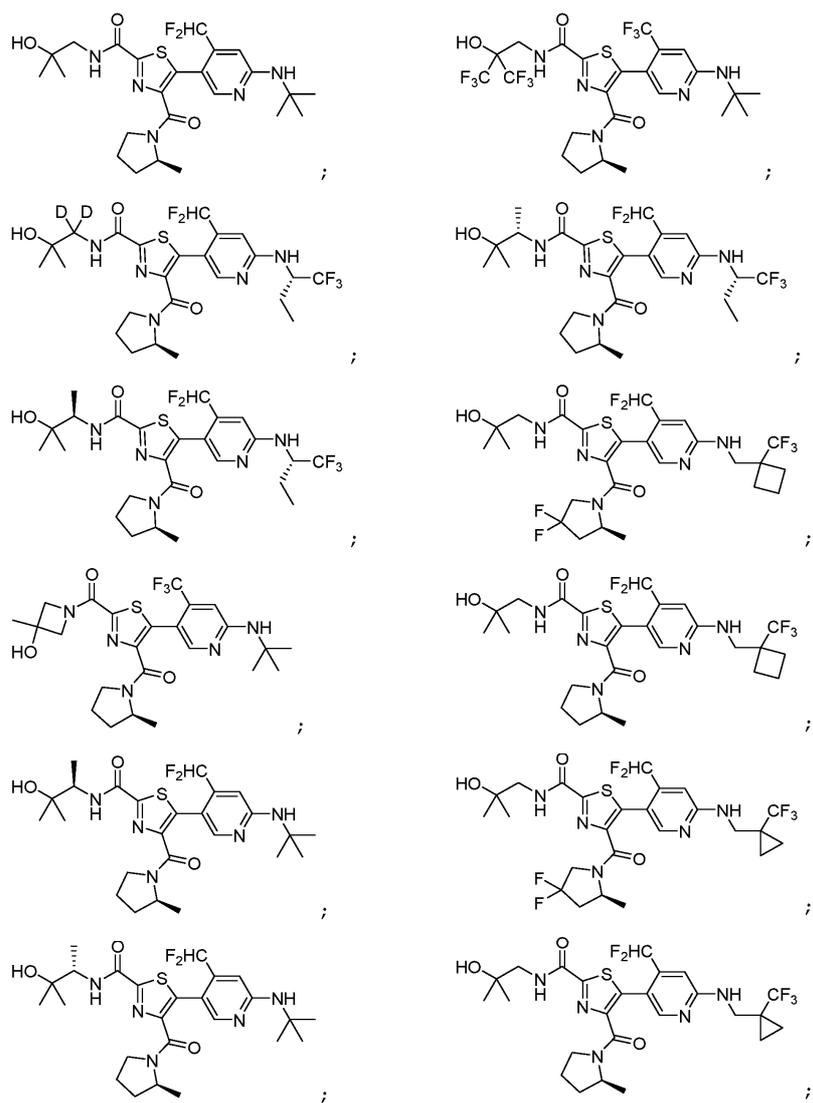


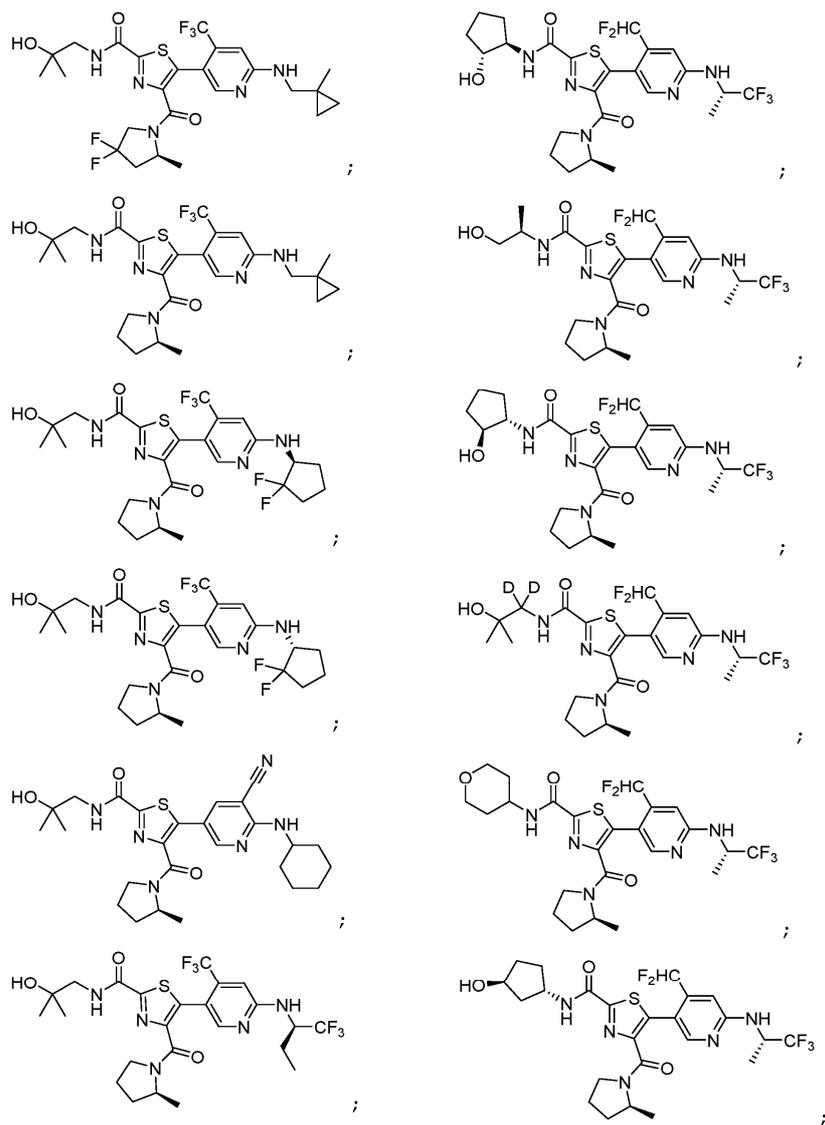


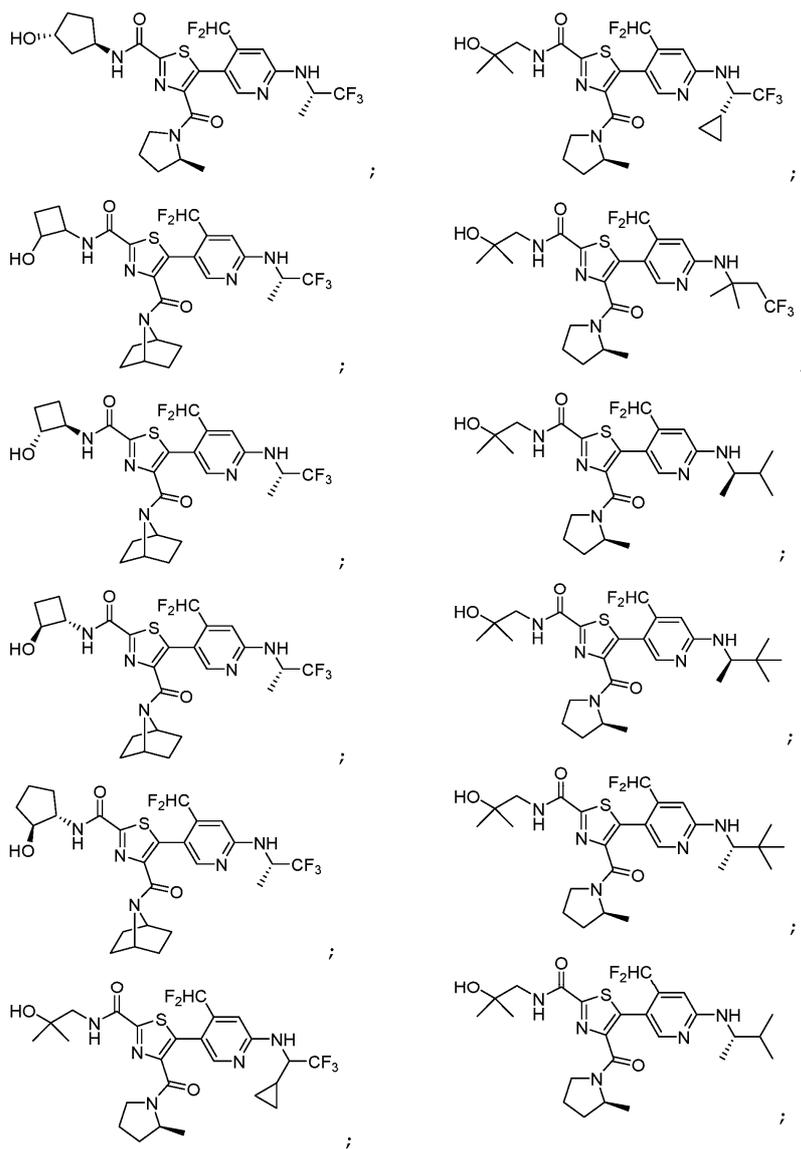


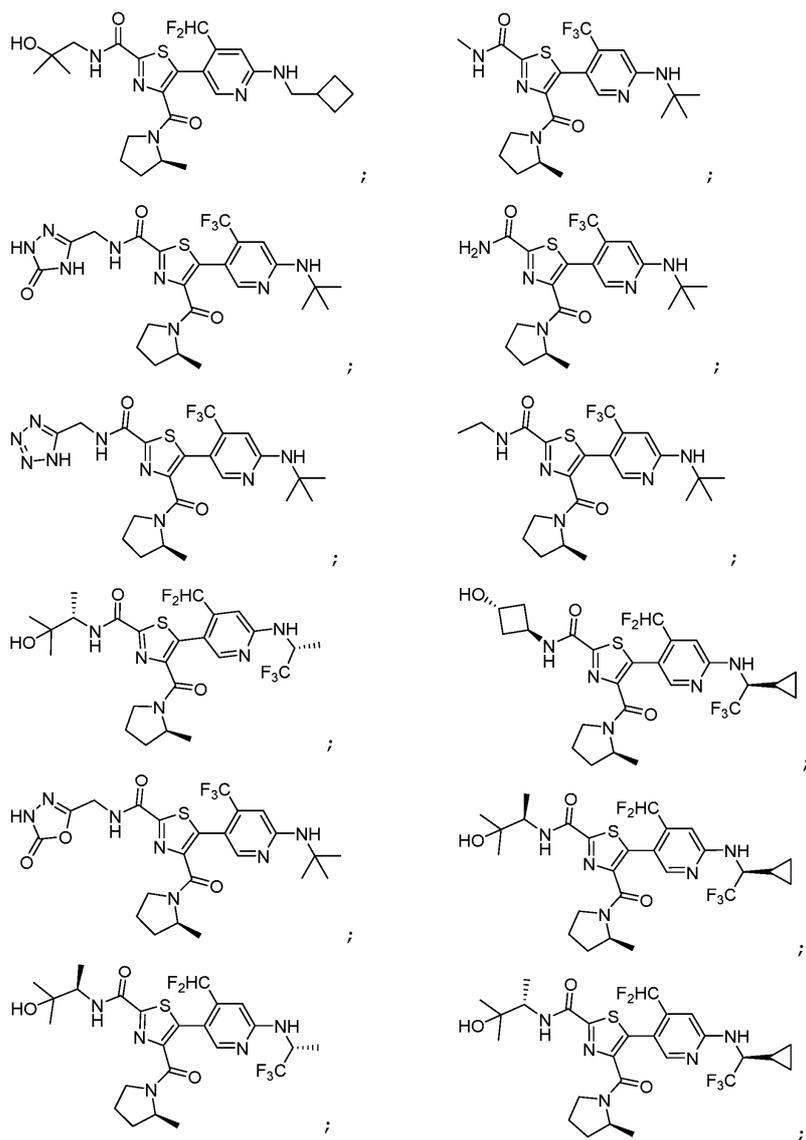


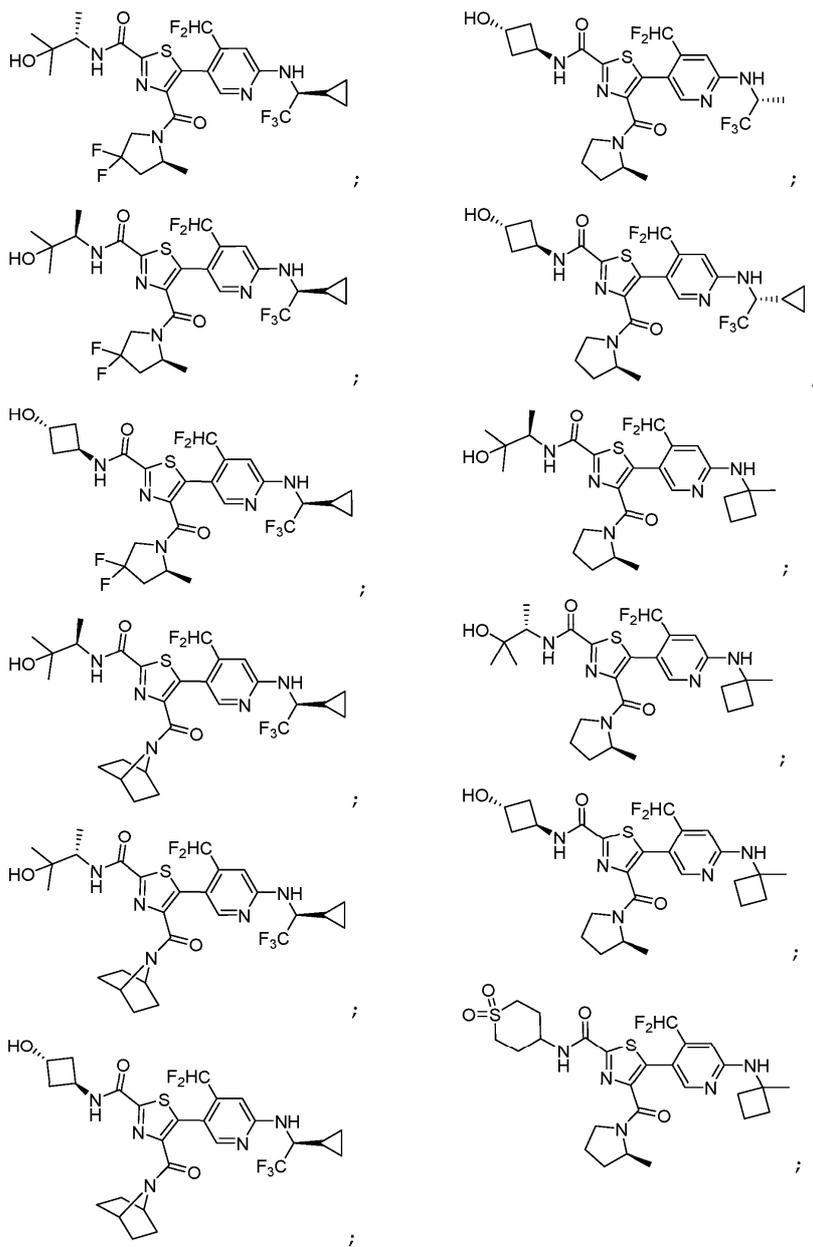


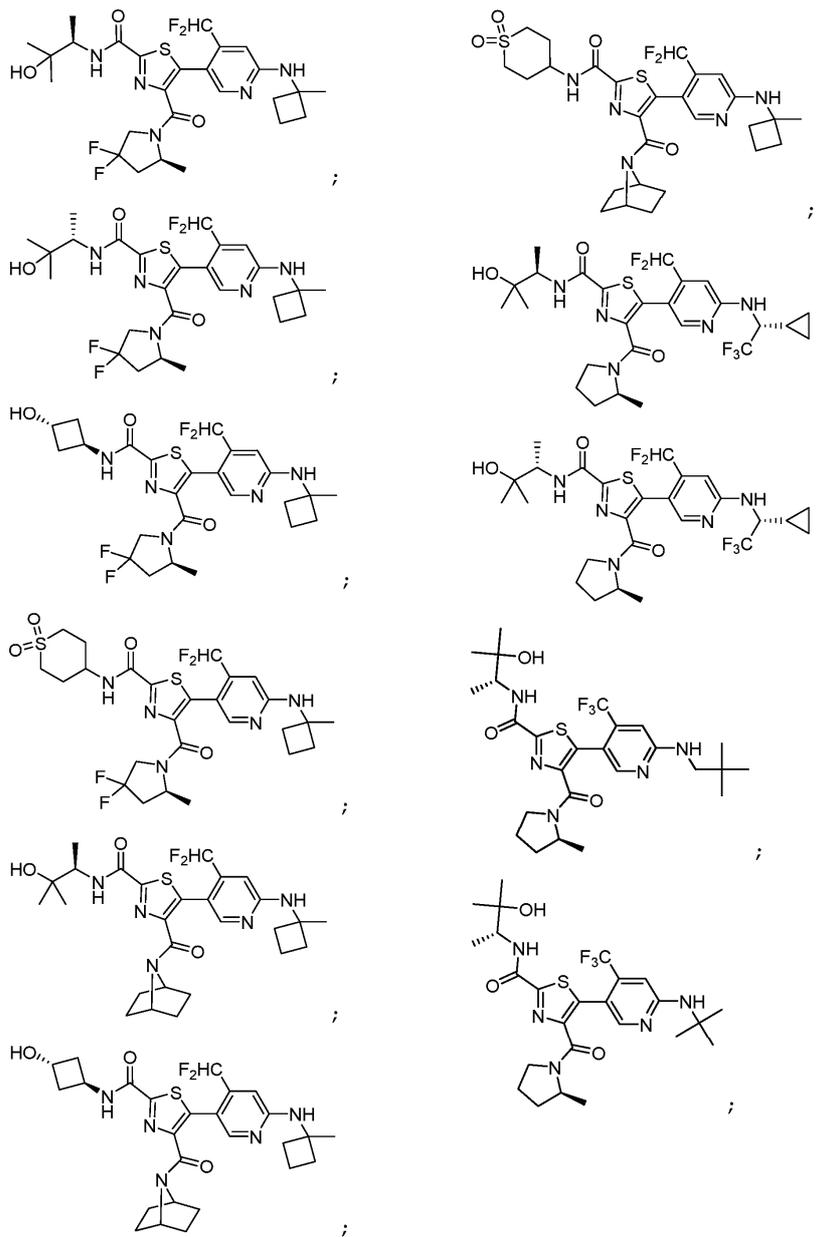


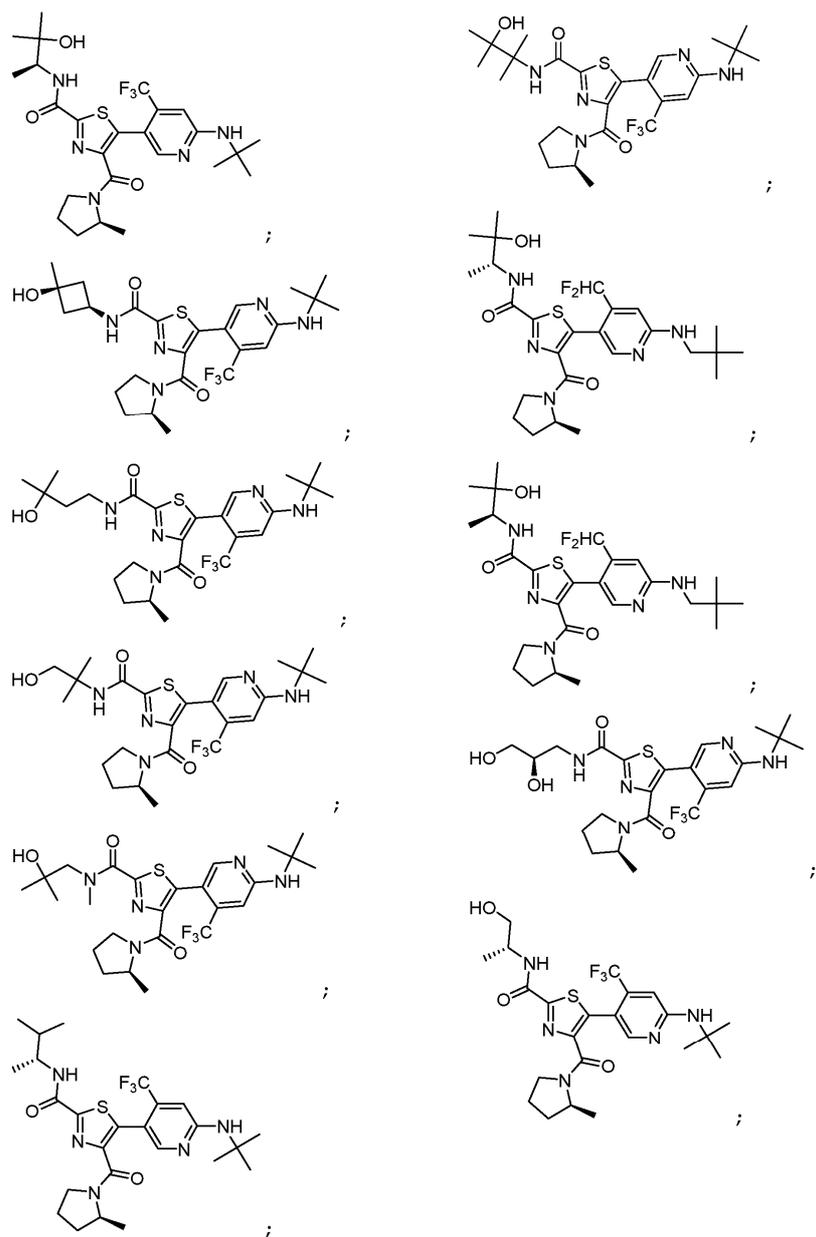


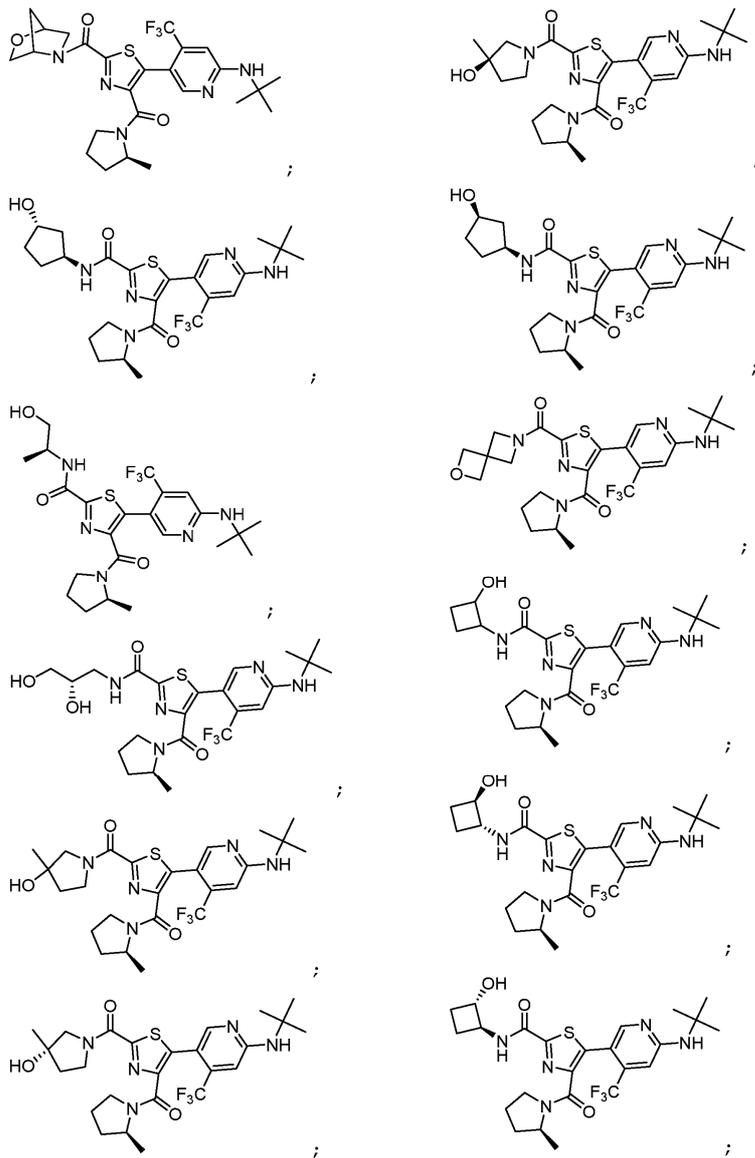


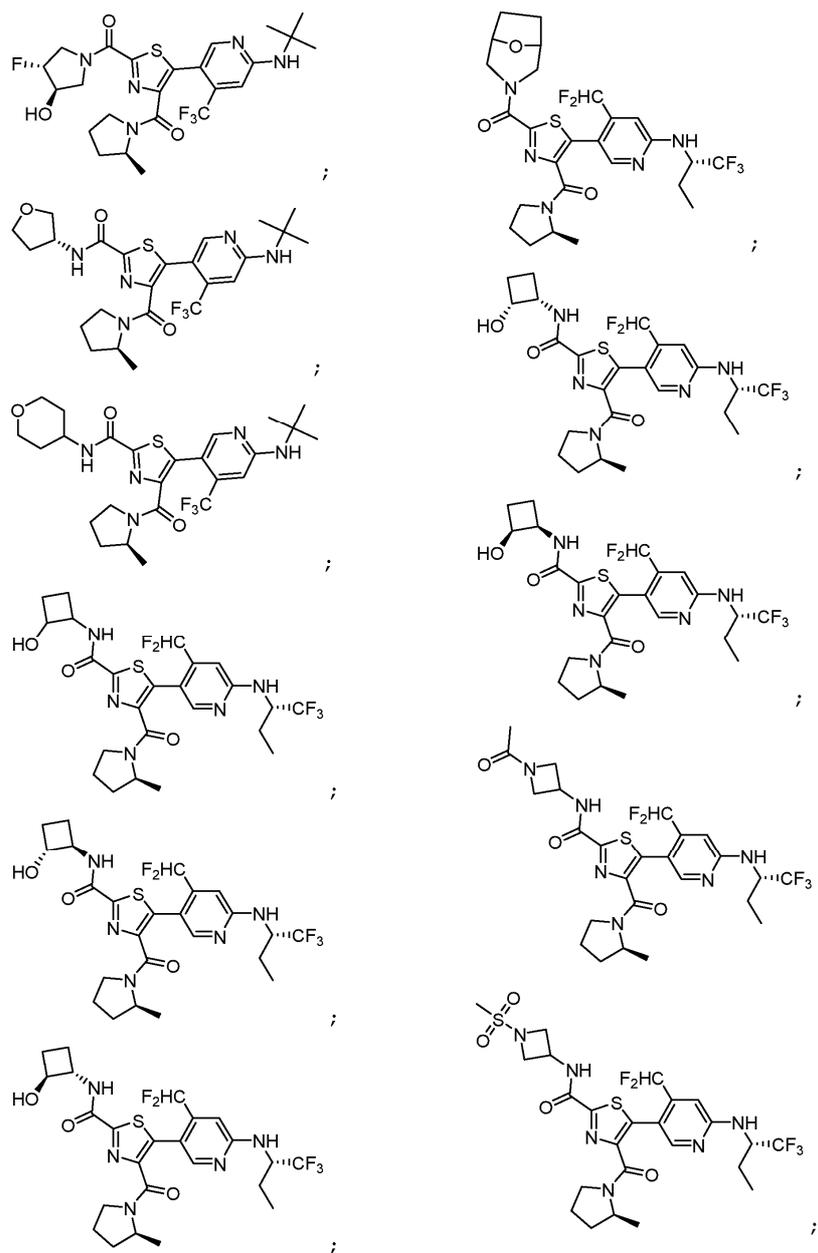


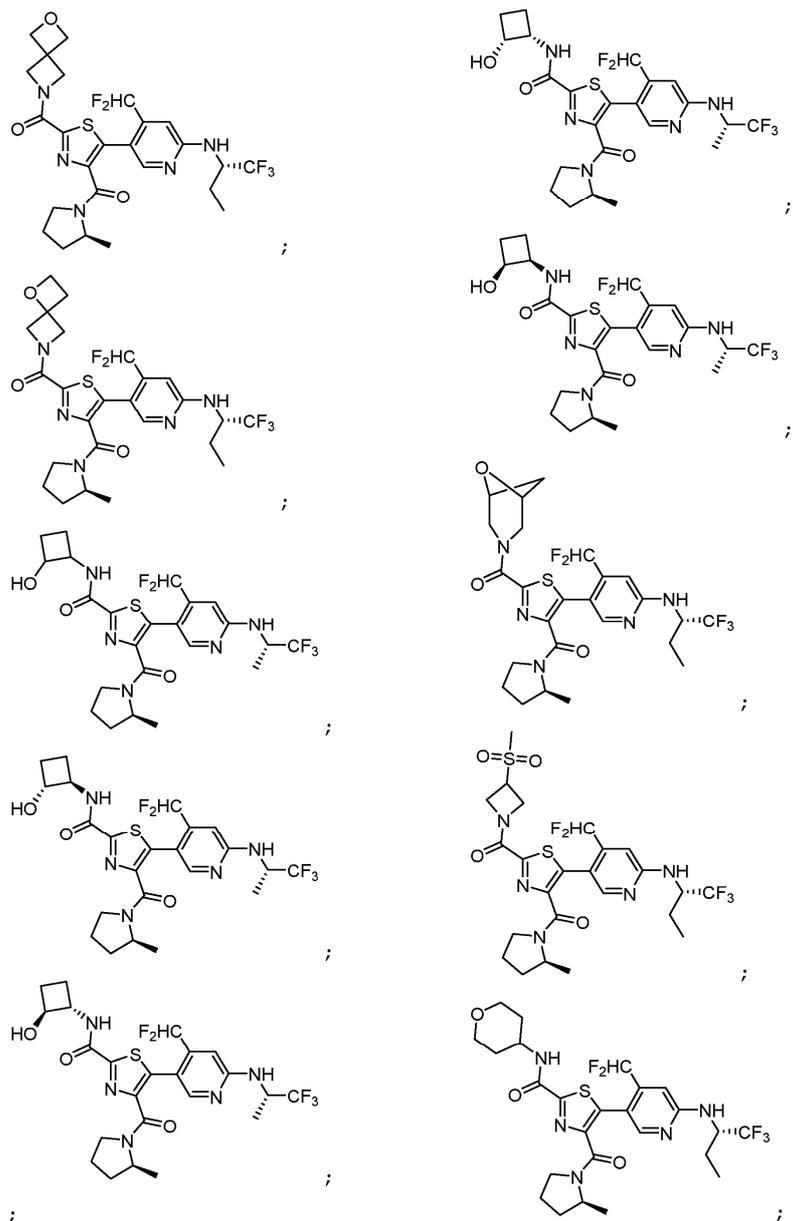


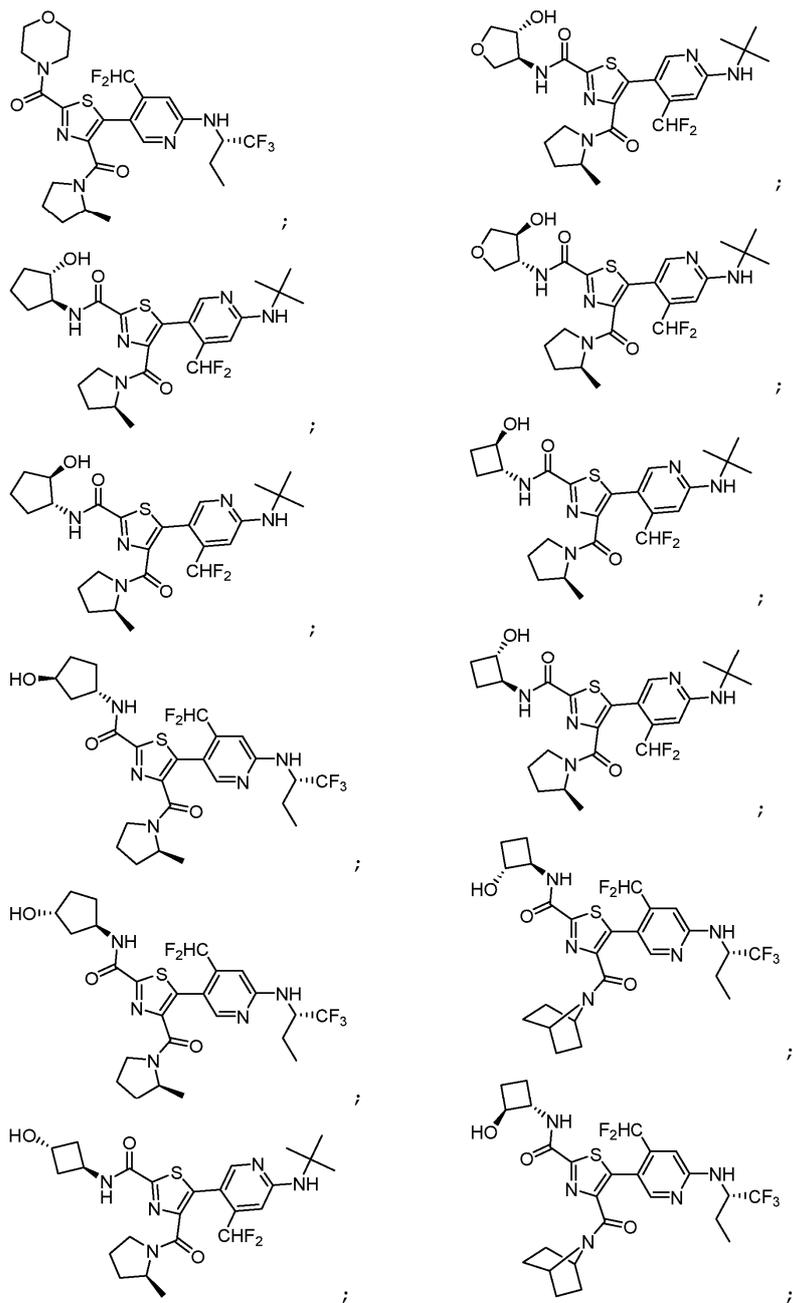


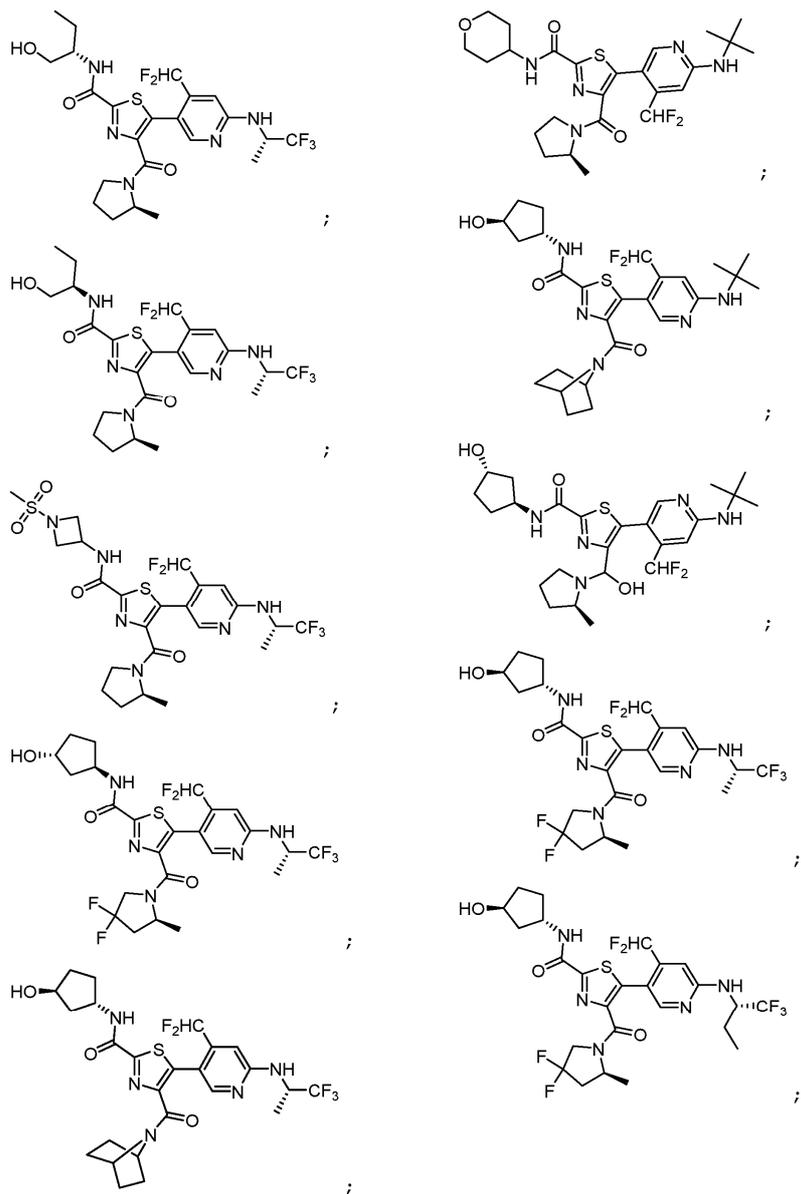


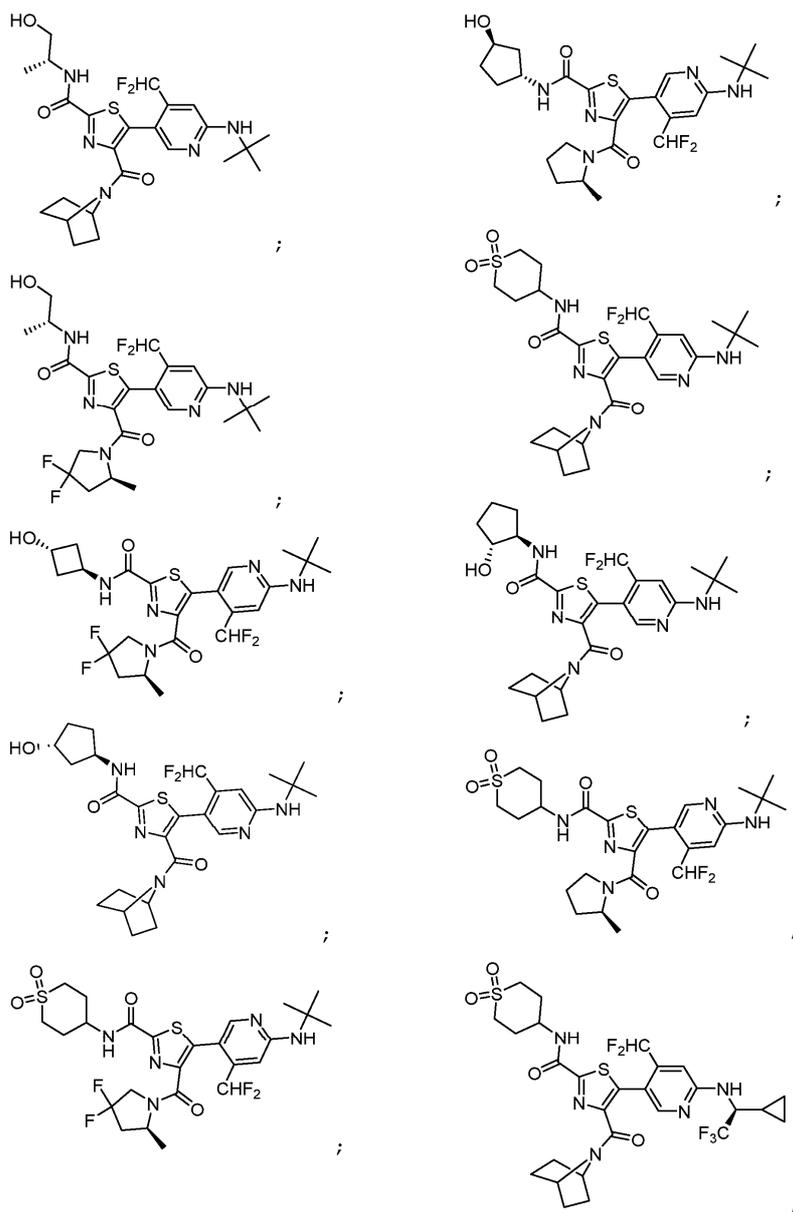


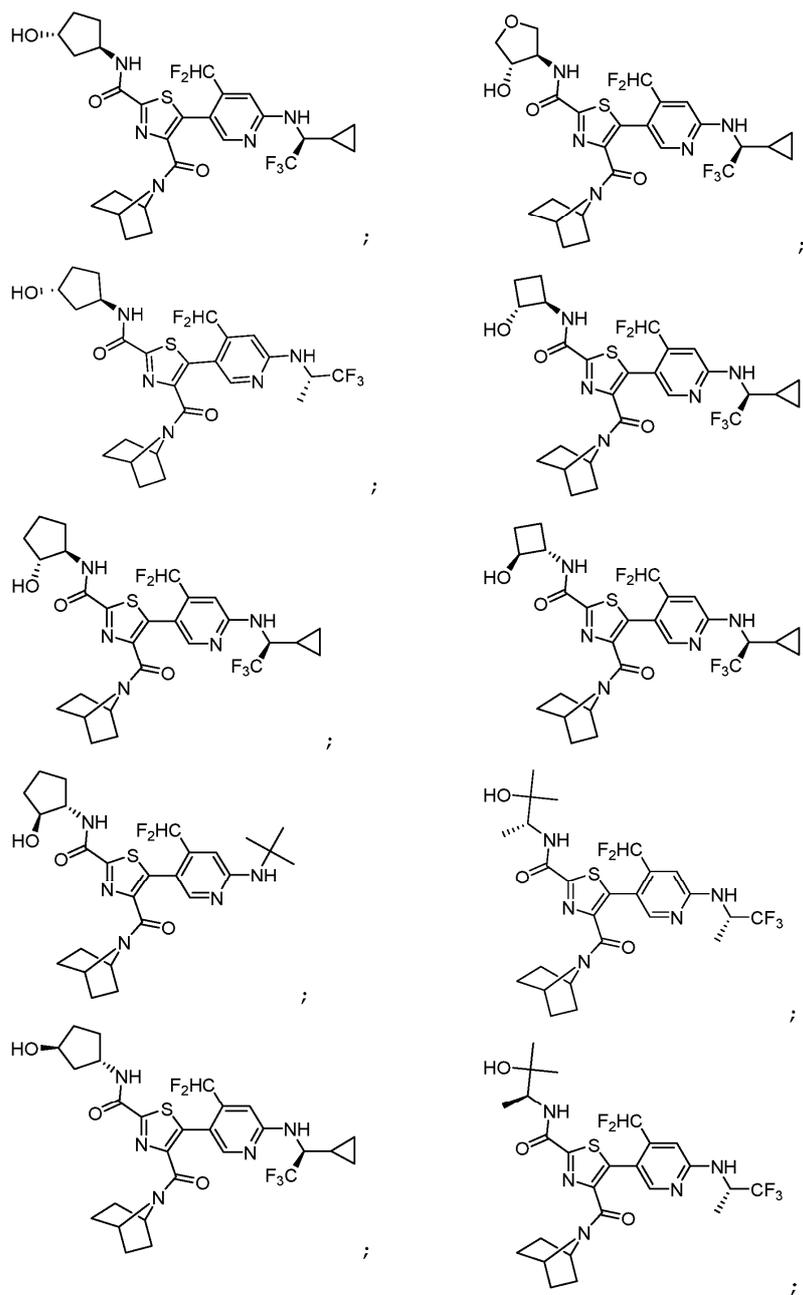


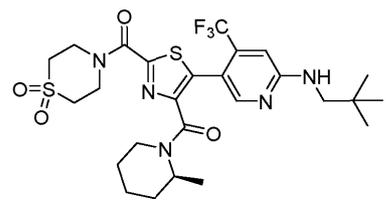
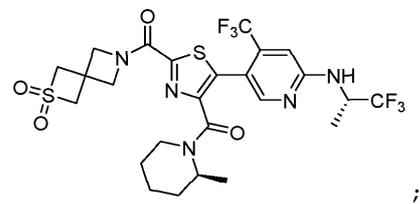
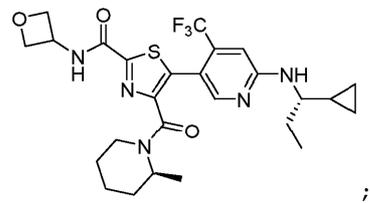
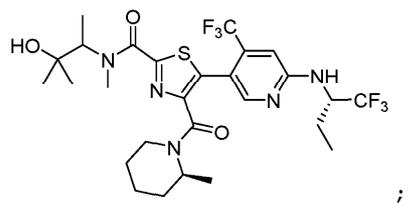
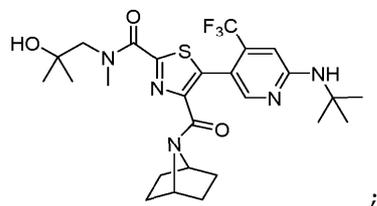
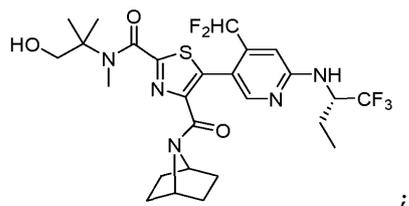






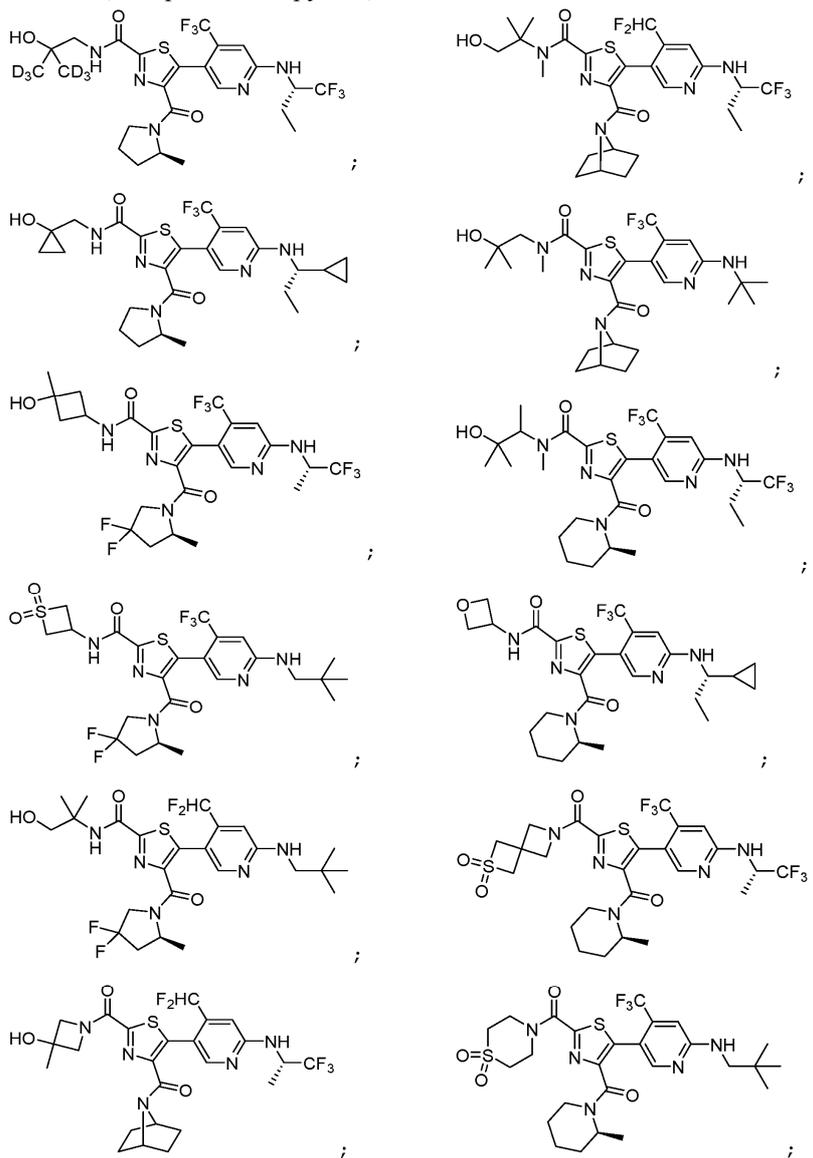






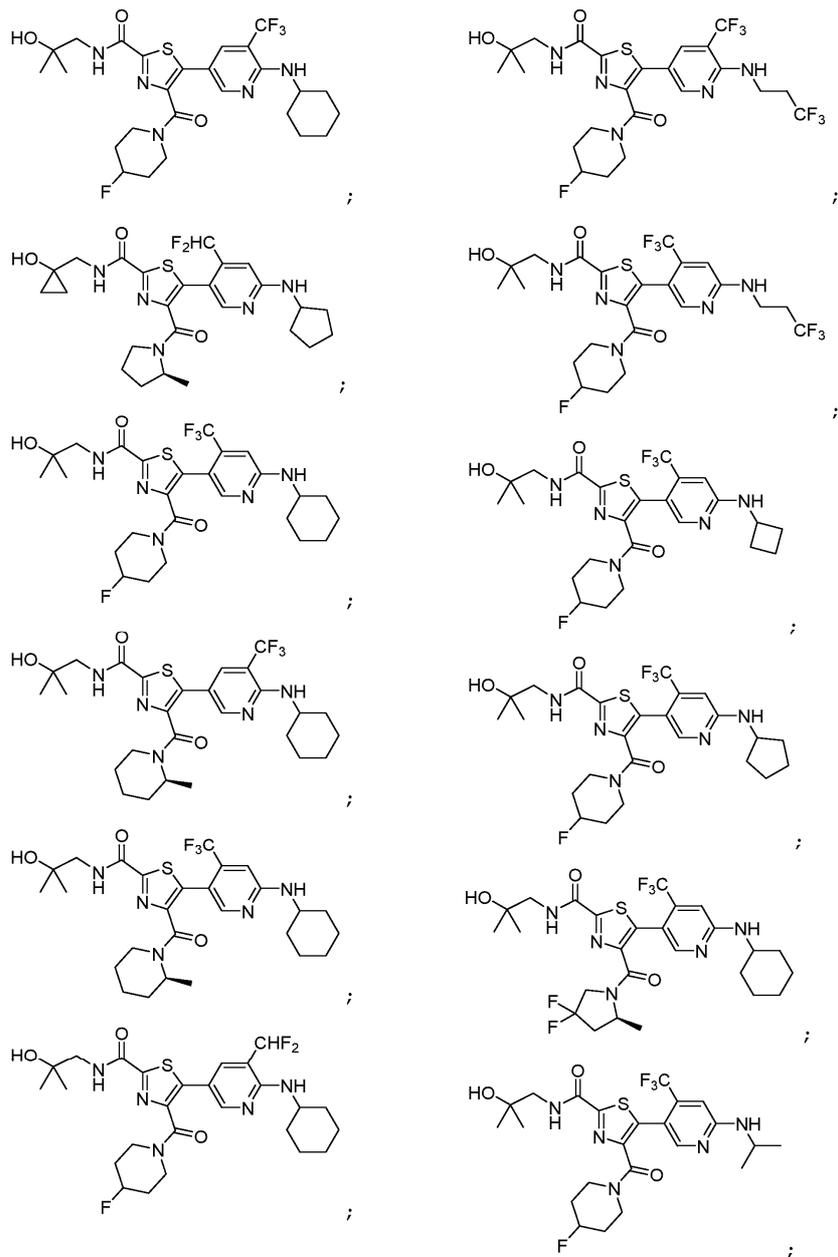
и его фармацевтически приемлемые соли.

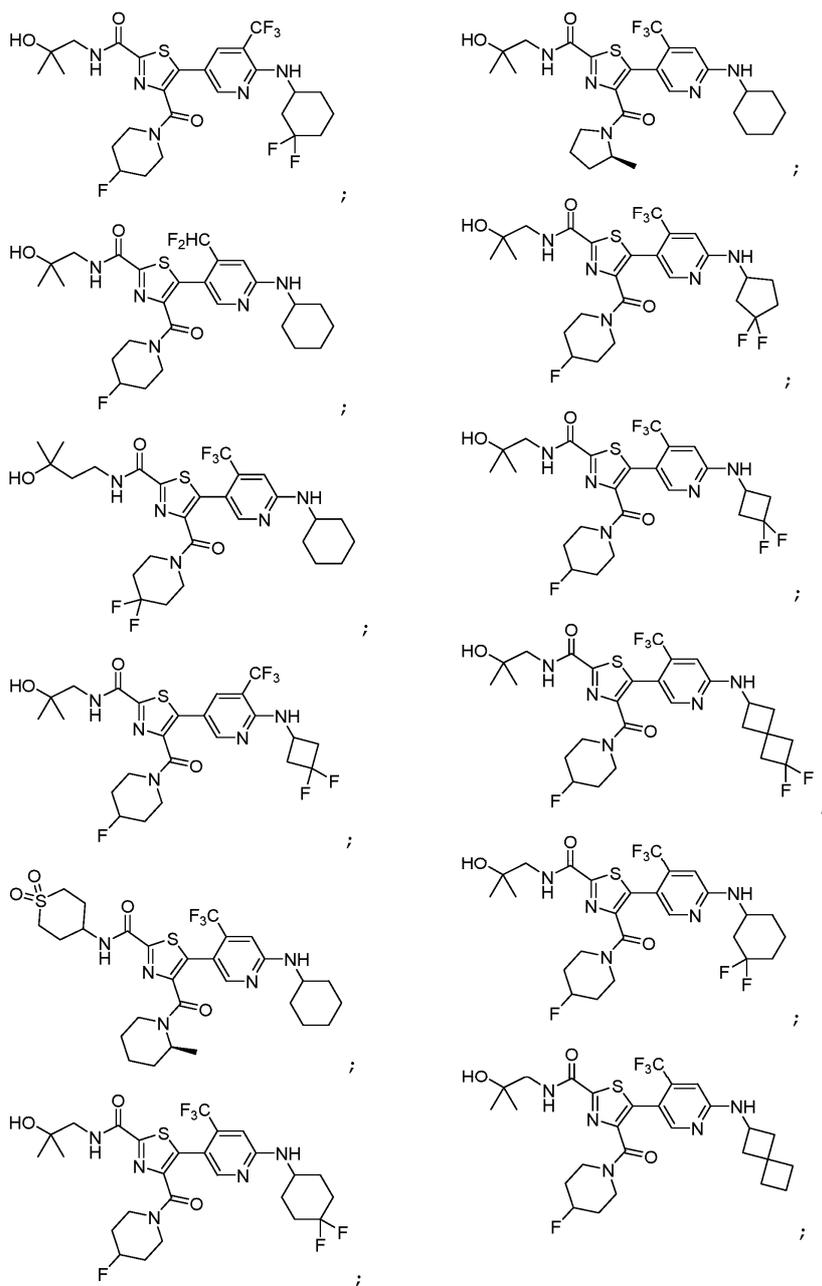
7. Соединение по п.3, выбранное из группы, состоящей из

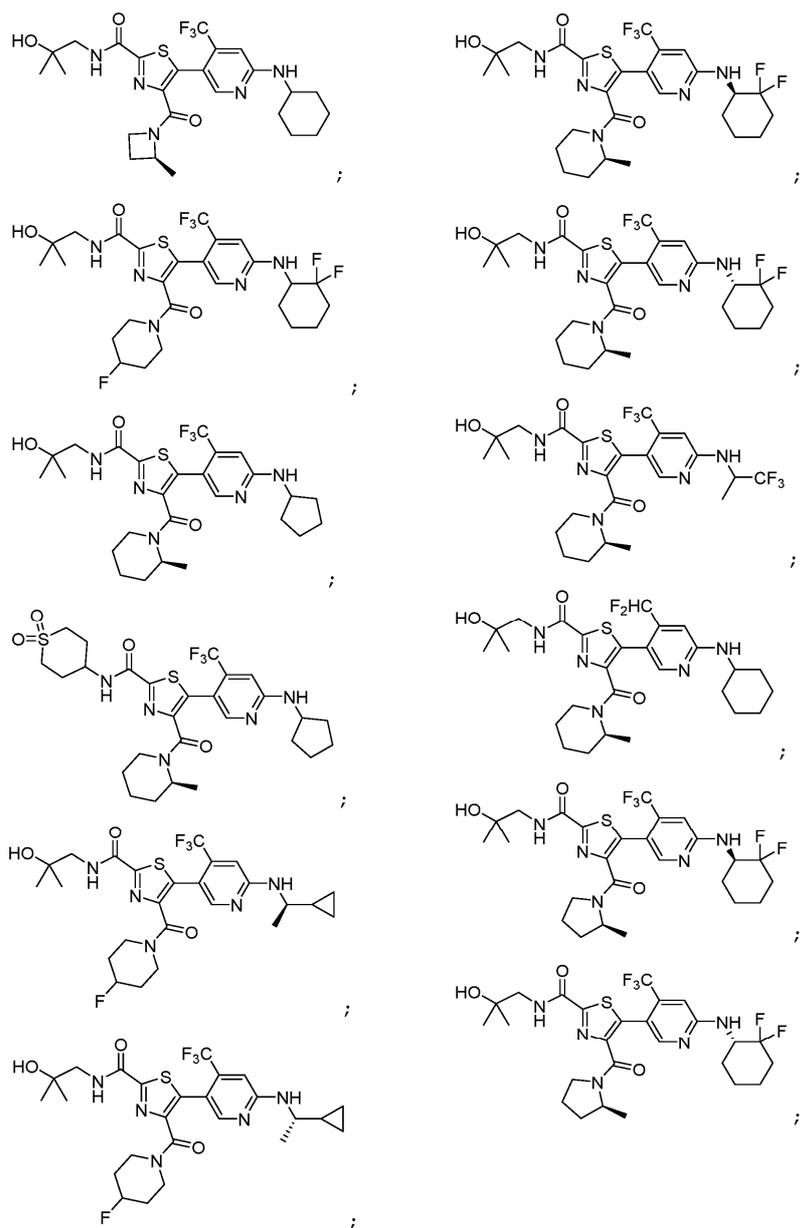


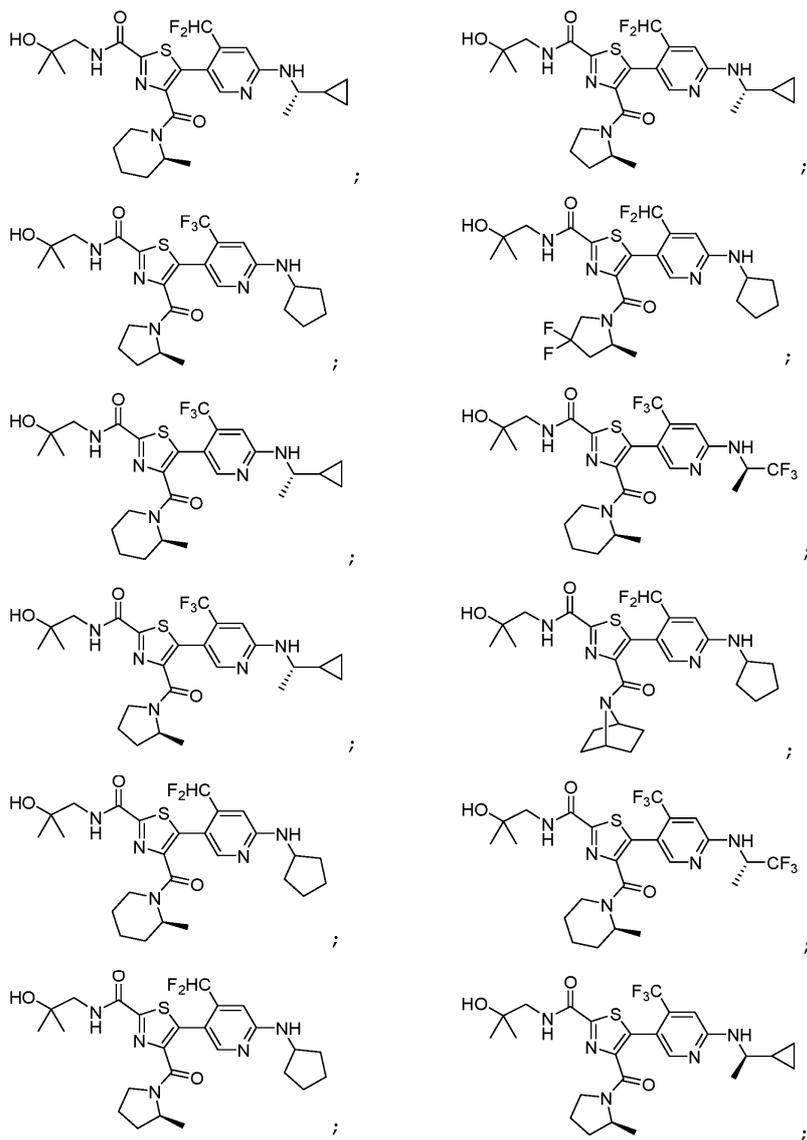
и его фармацевтически приемлемые соли.

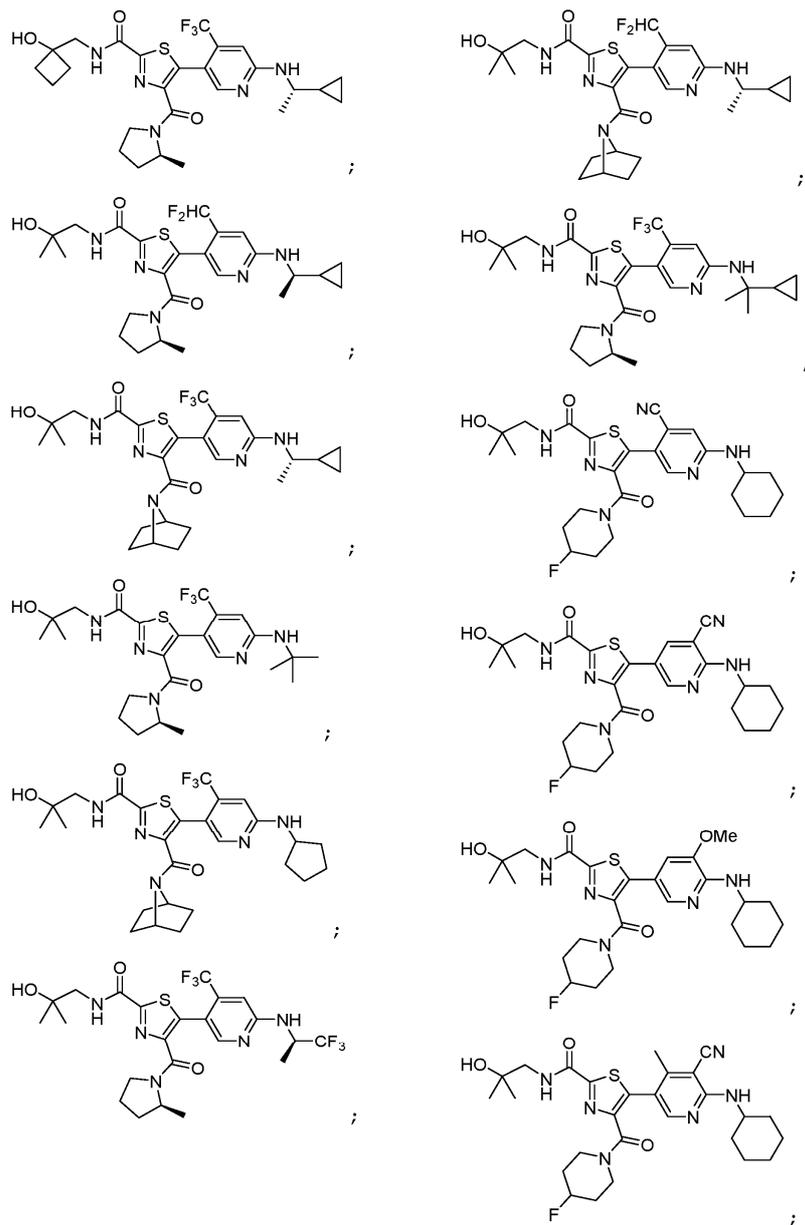
8. Соединение по п.4, выбранное из группы, состоящей из

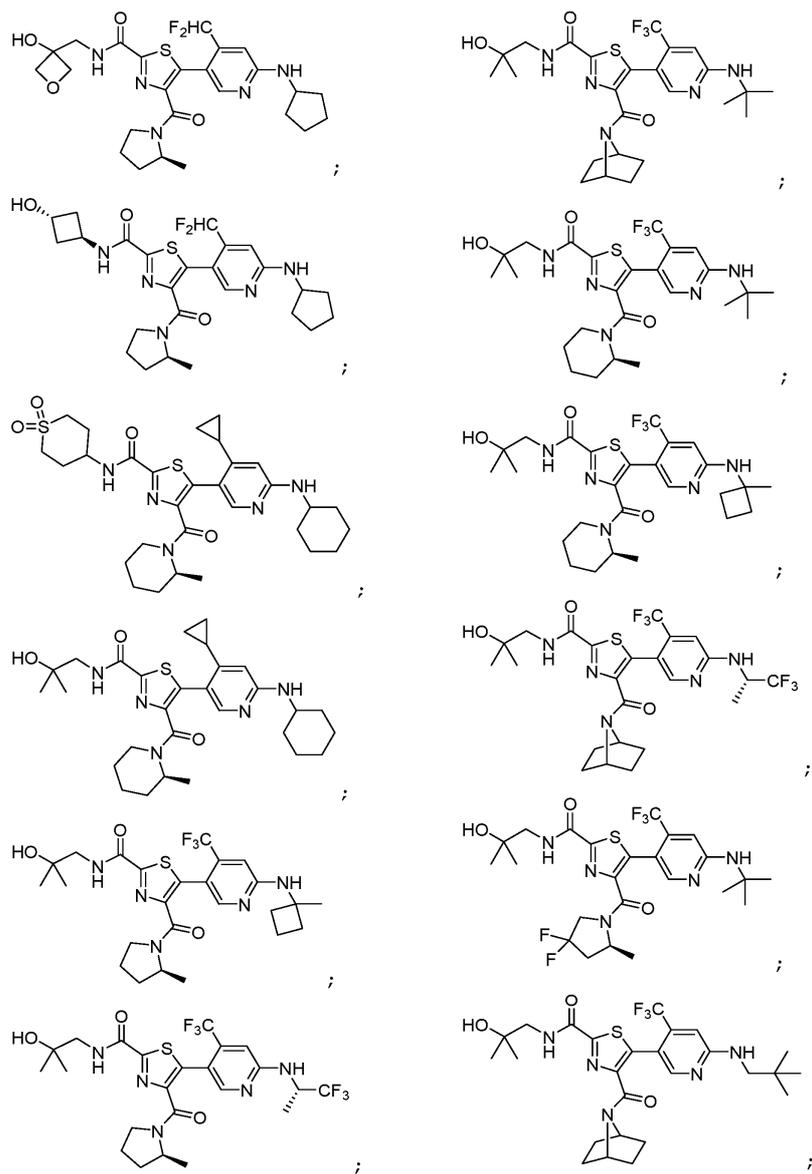


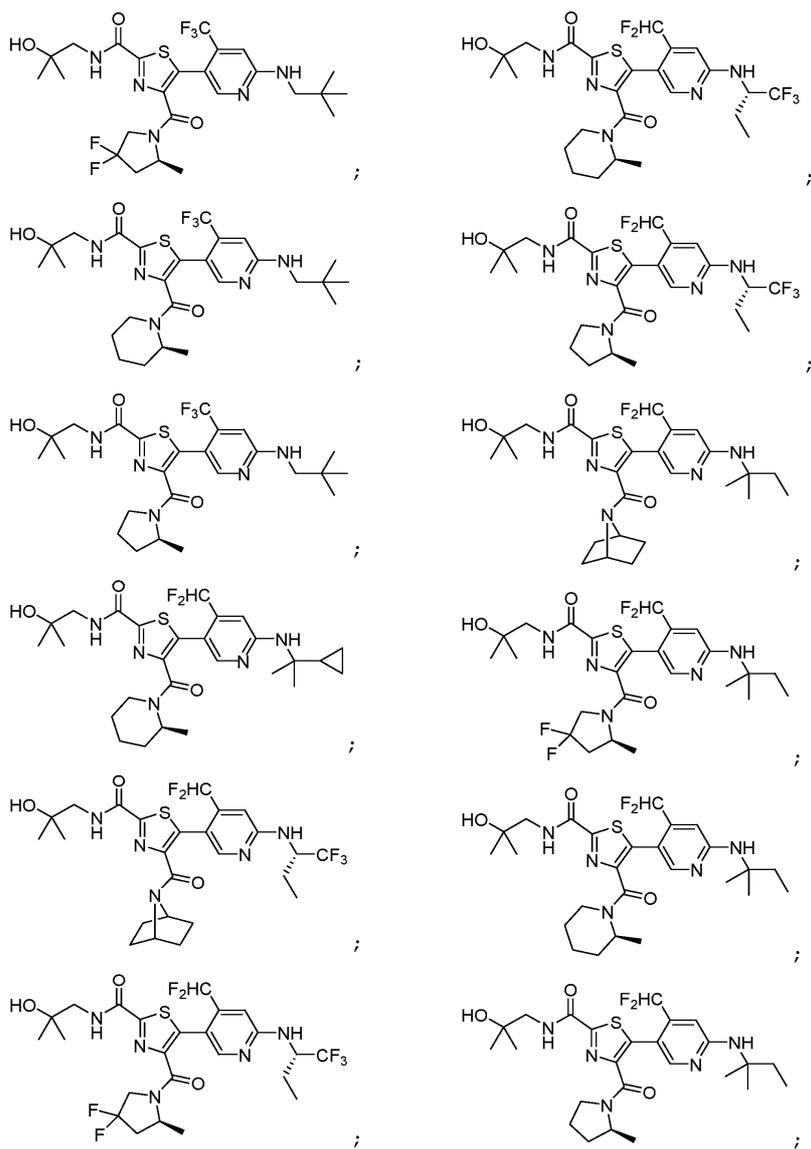


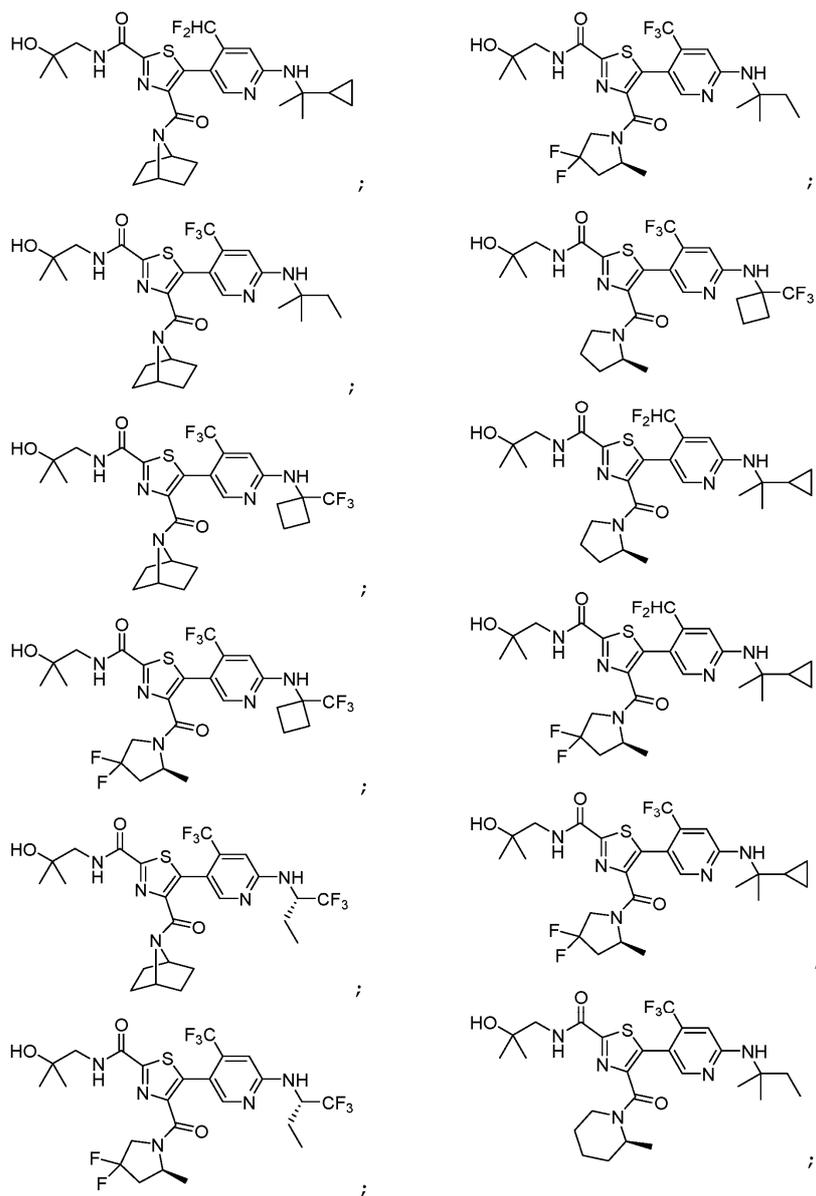


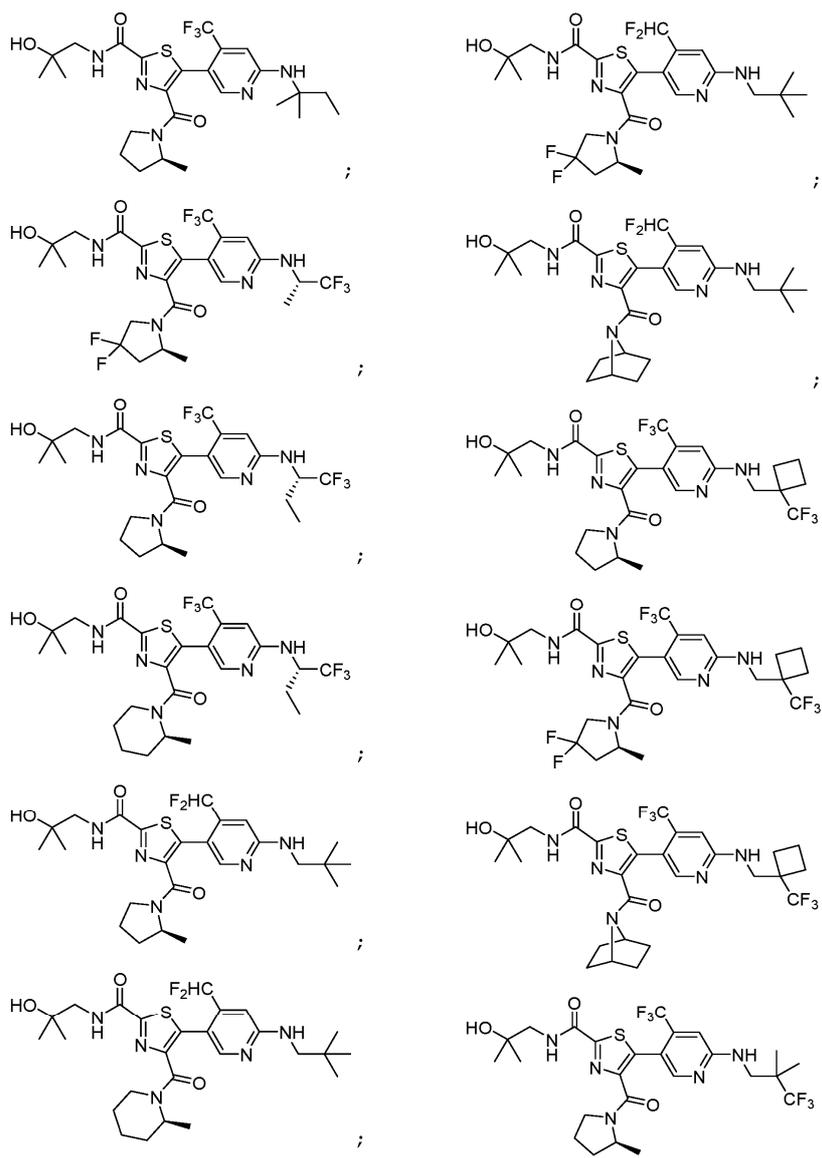


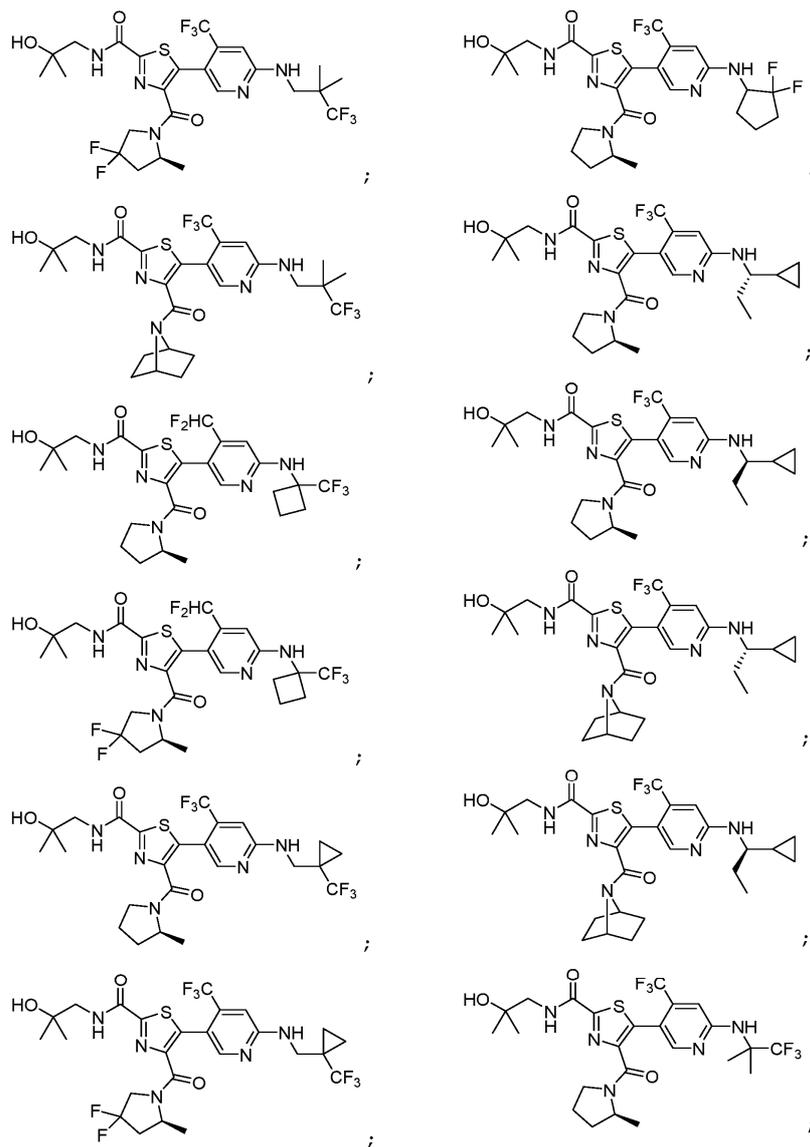


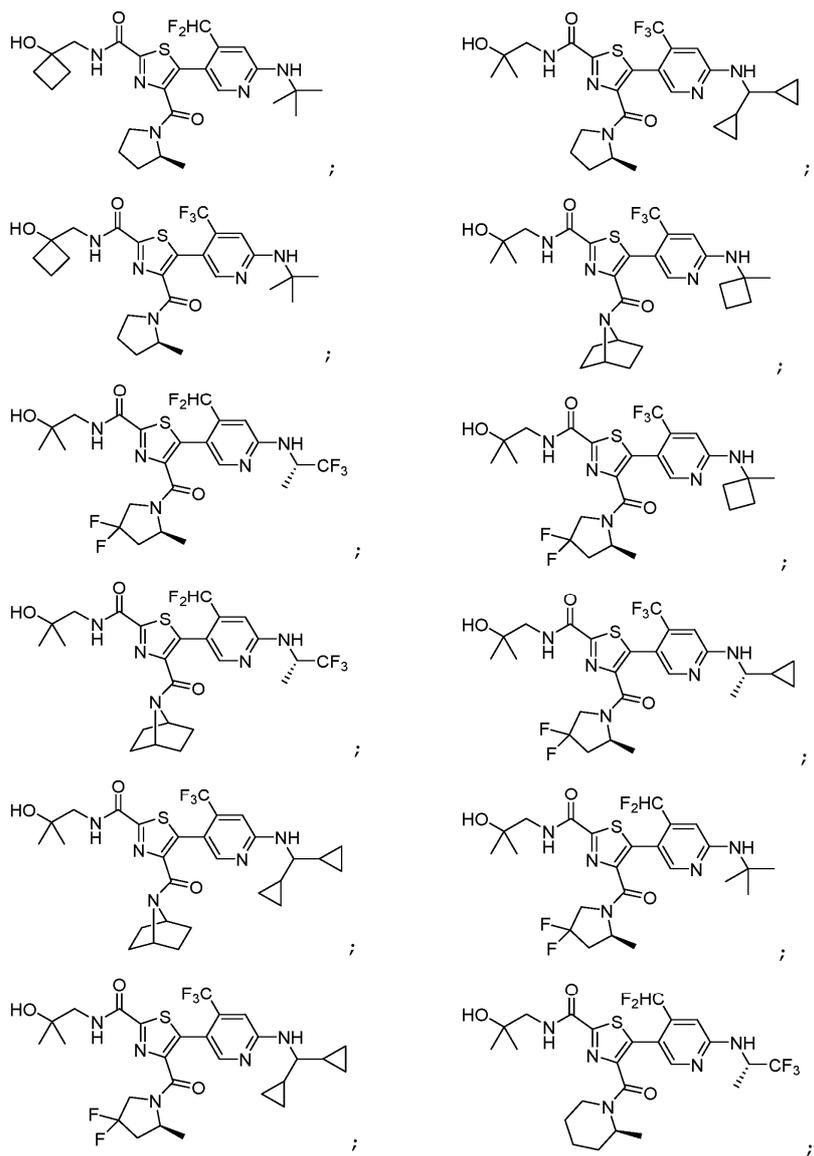


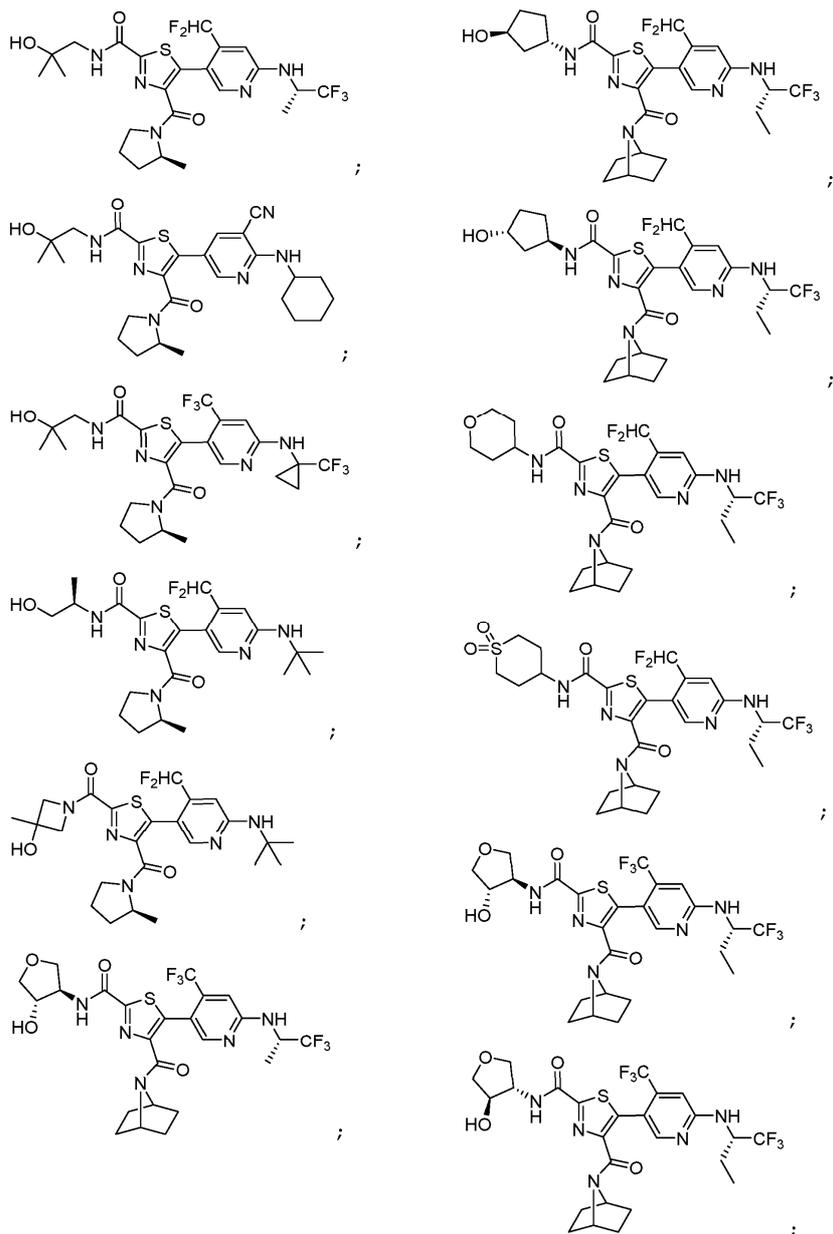


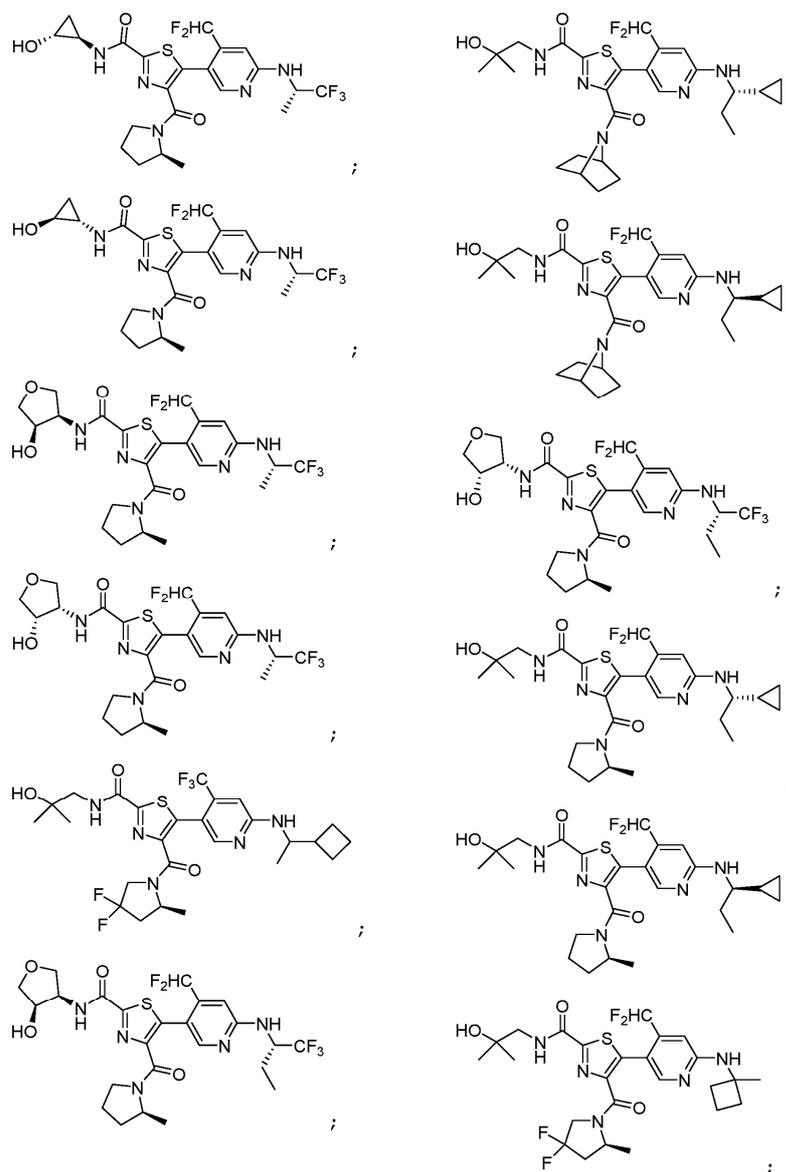


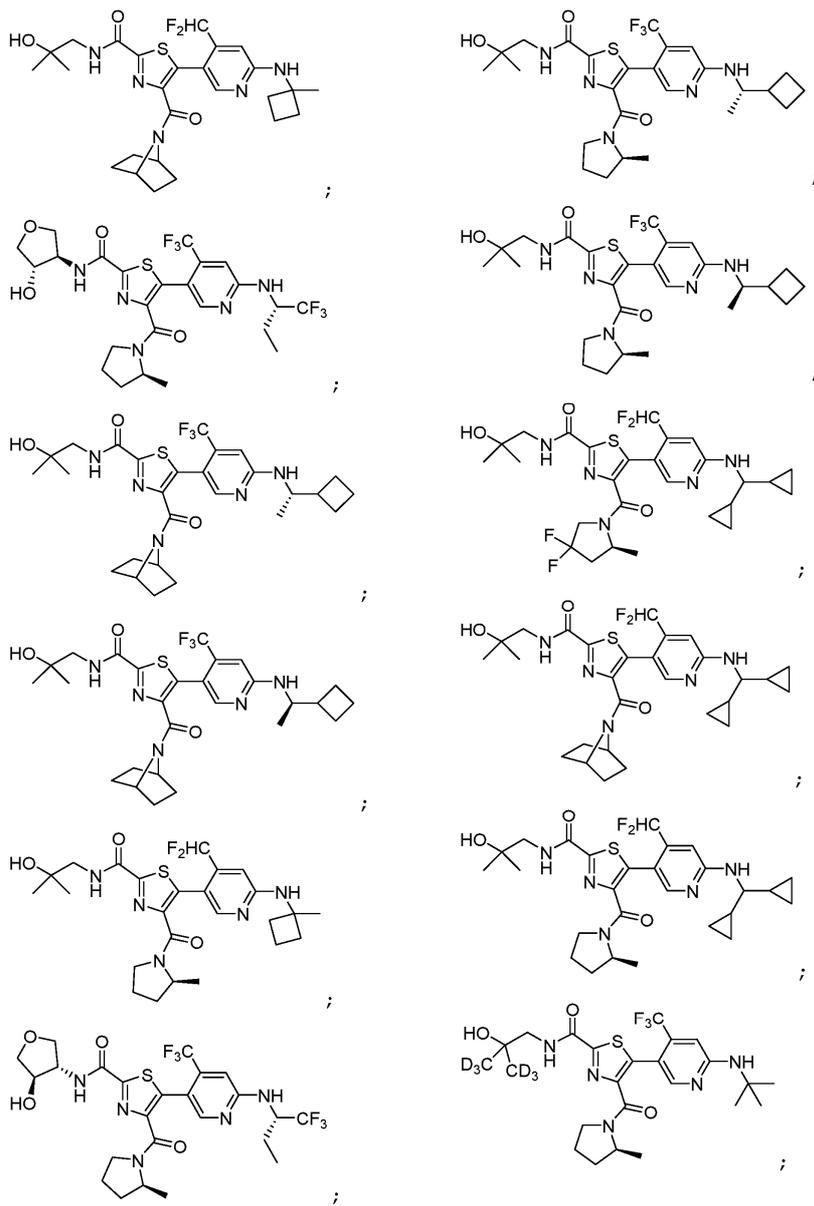


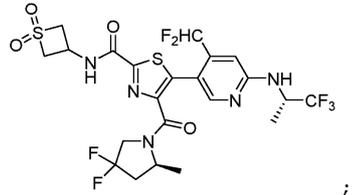
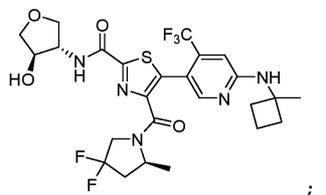
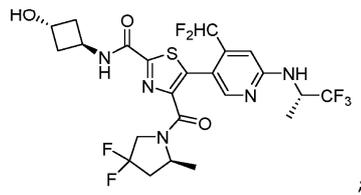
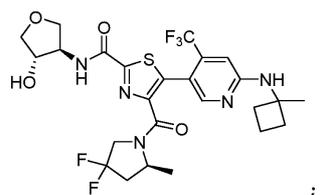
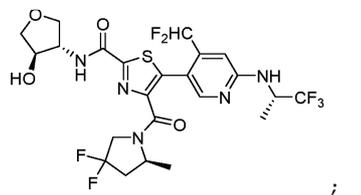
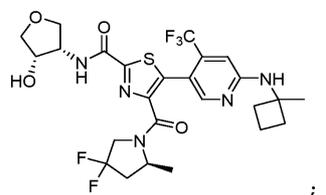
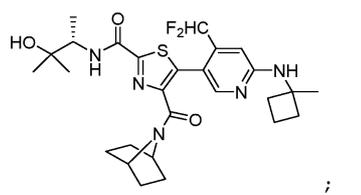
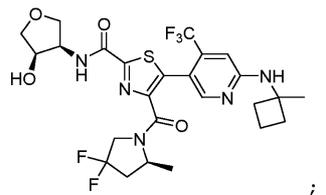
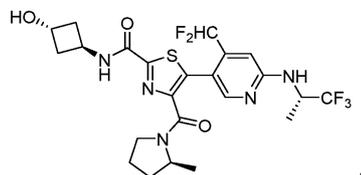
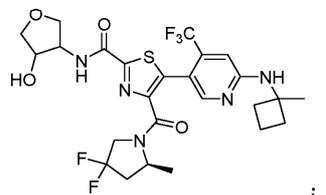
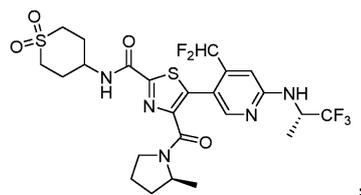
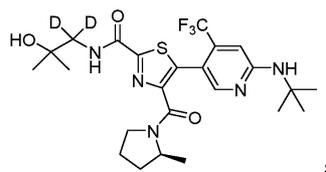


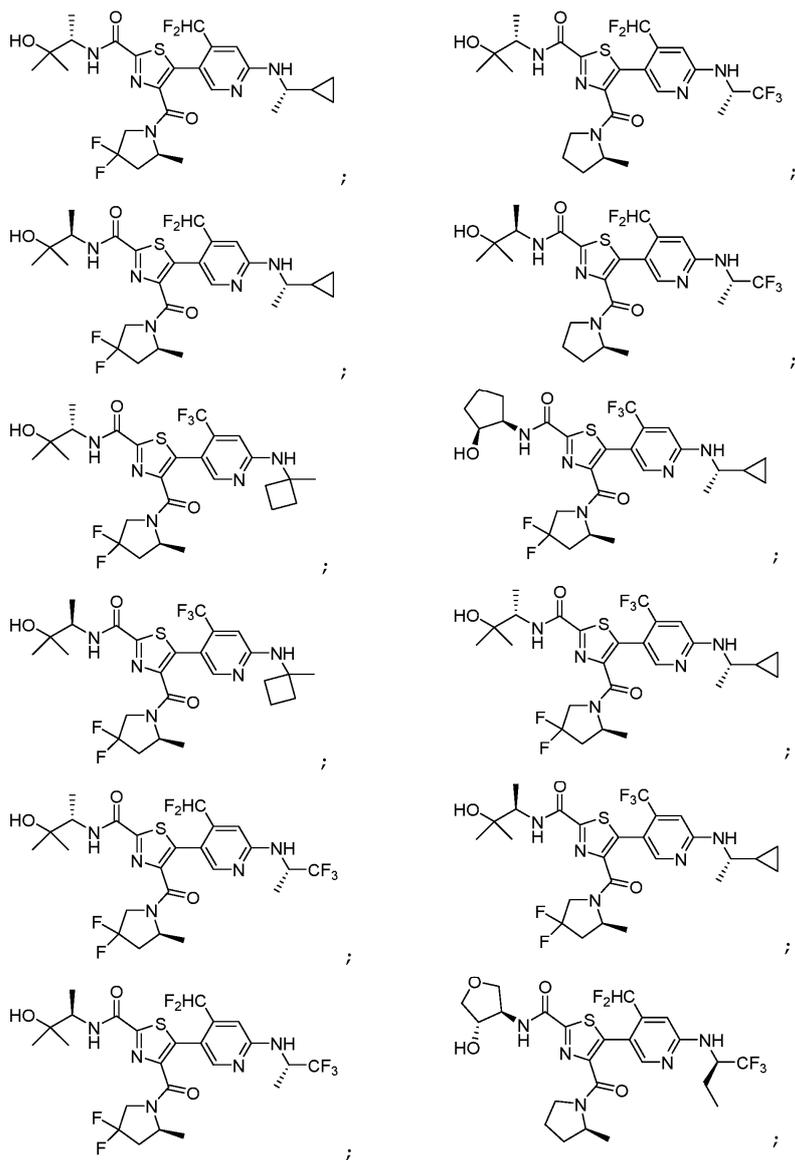


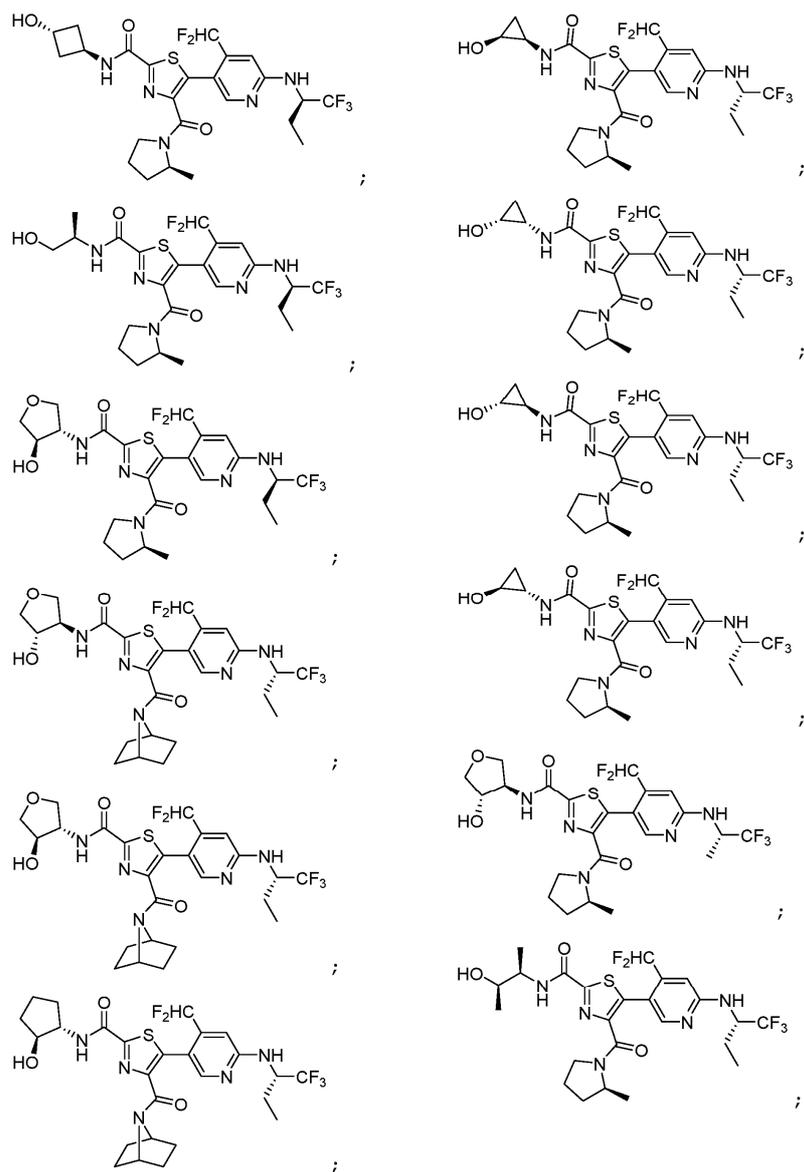


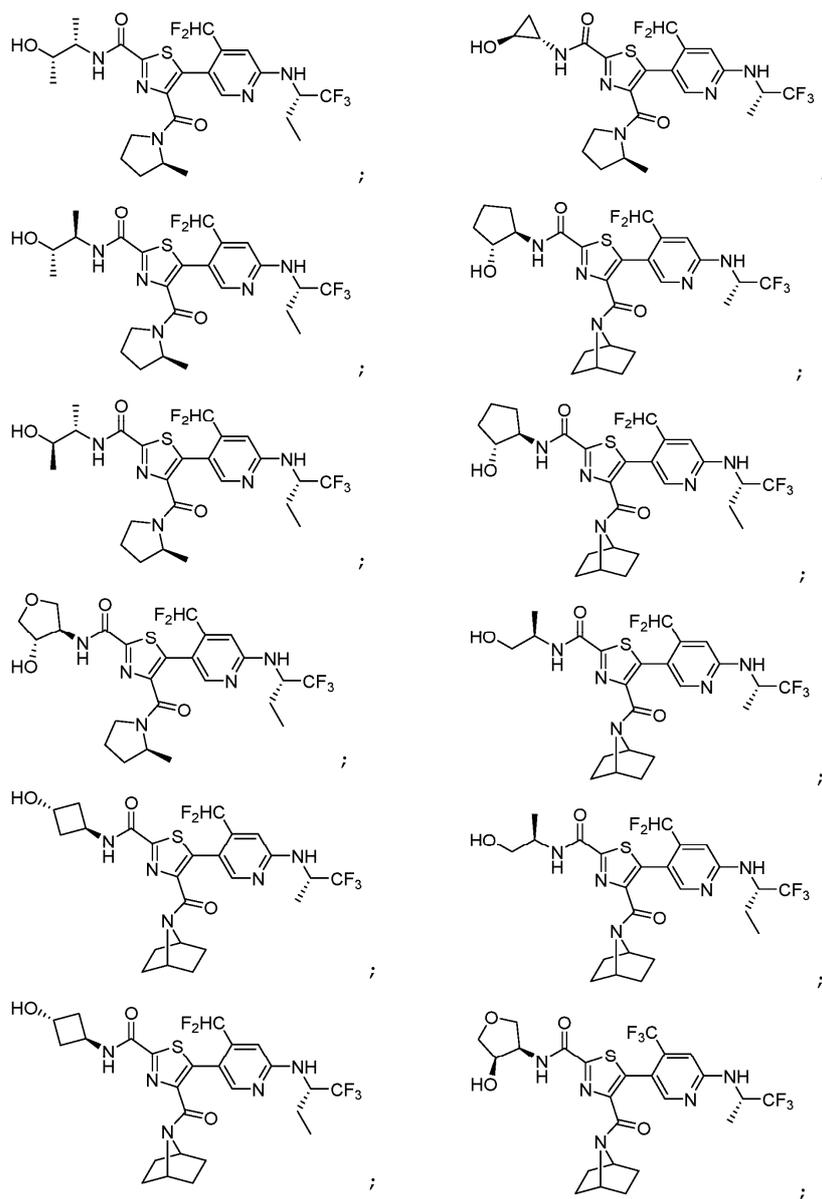


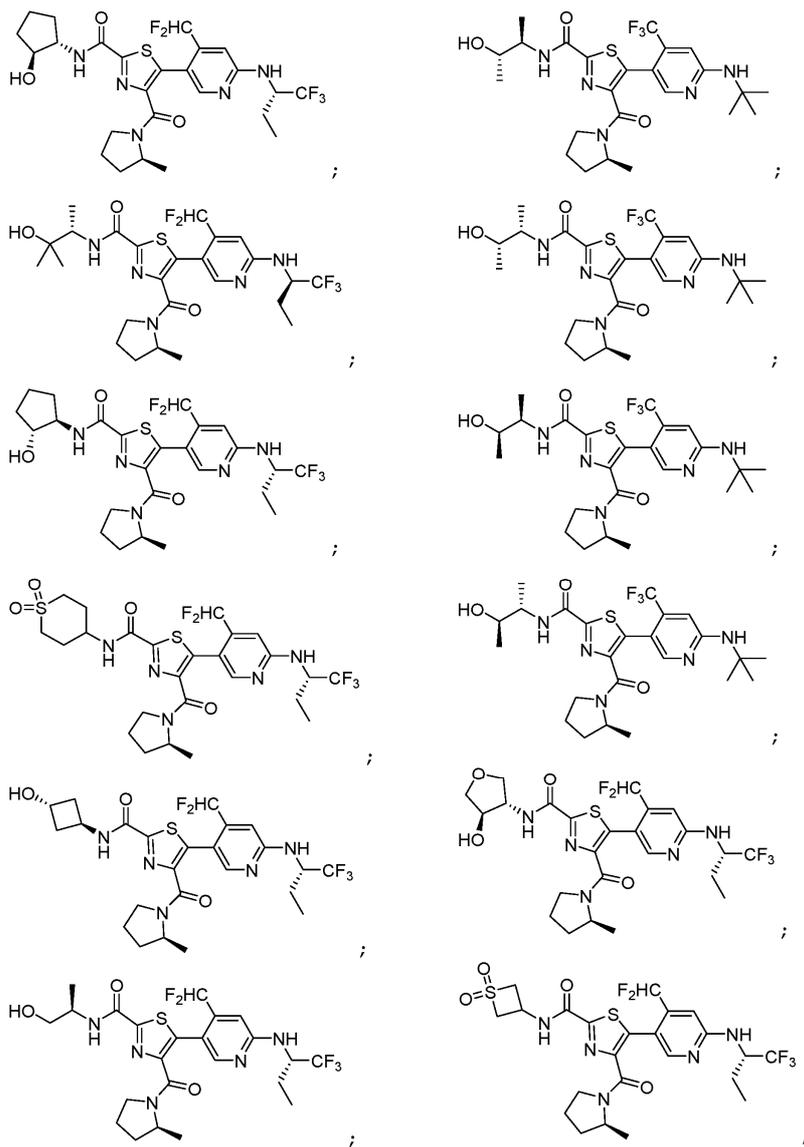


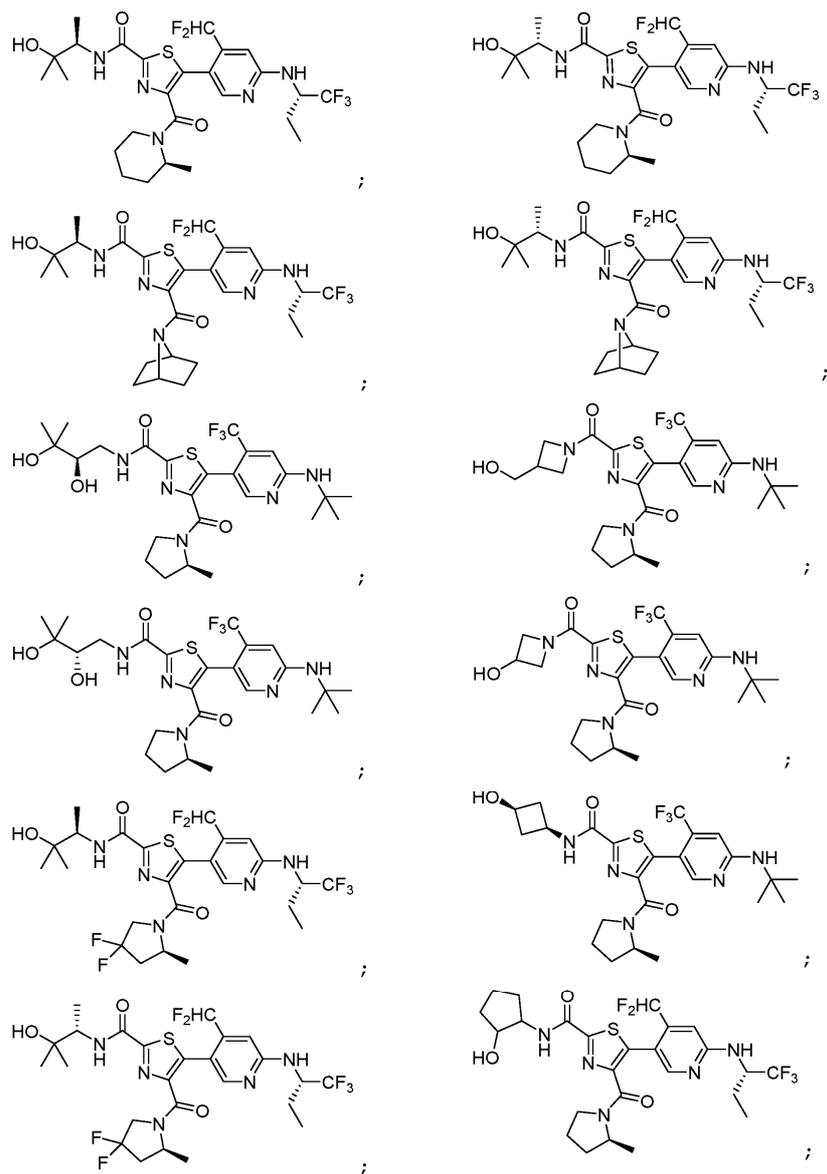


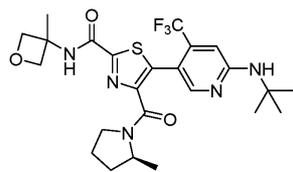




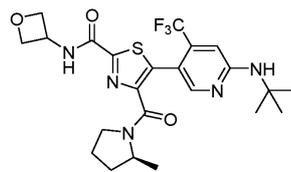




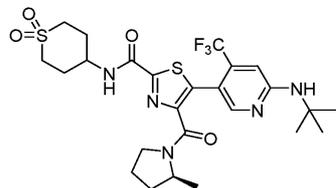




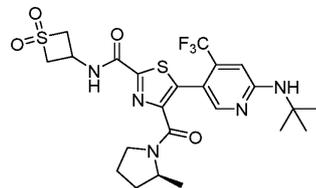
;



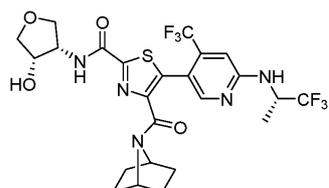
;



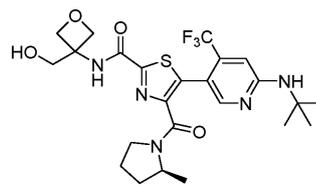
;



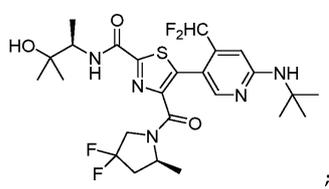
;



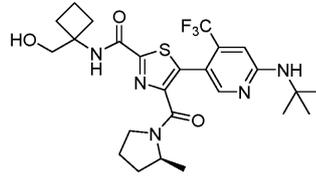
;



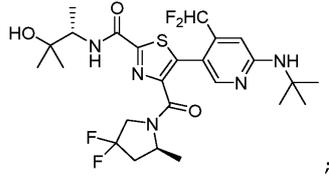
;



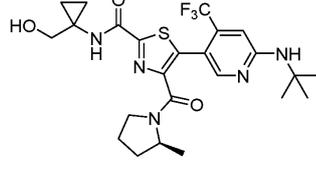
;



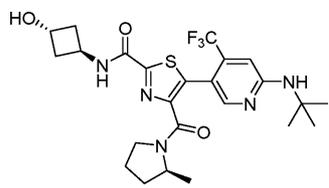
;



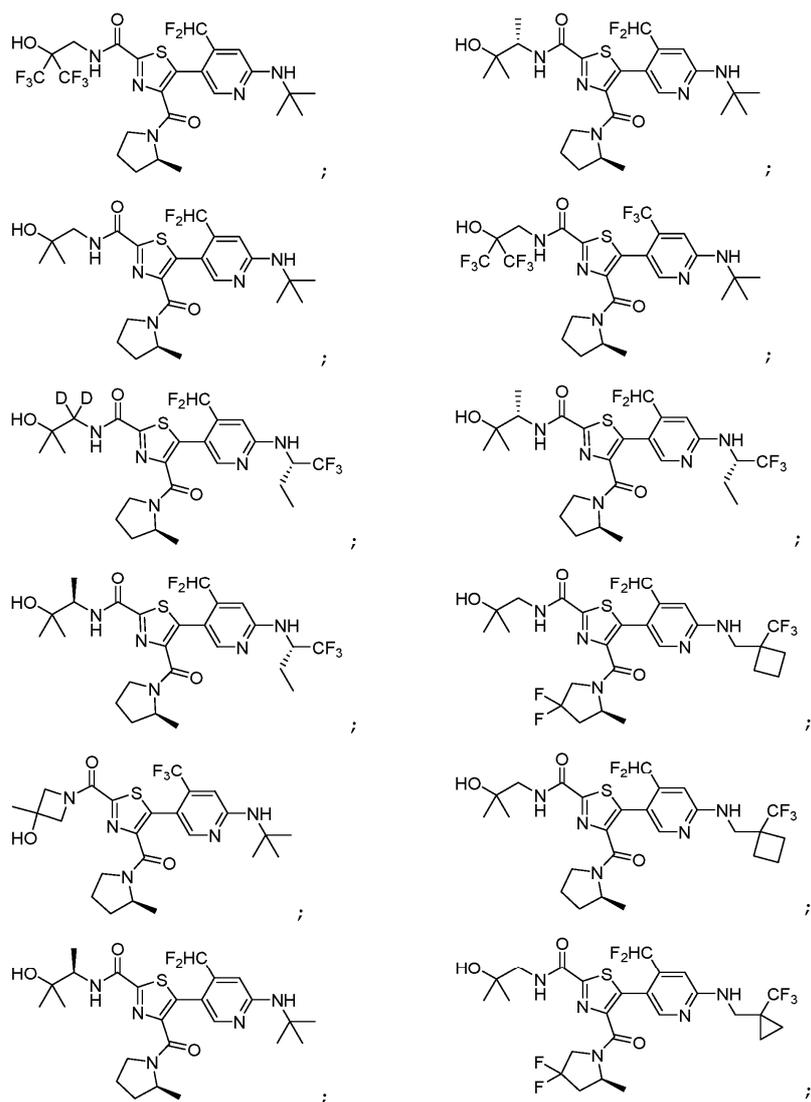
;

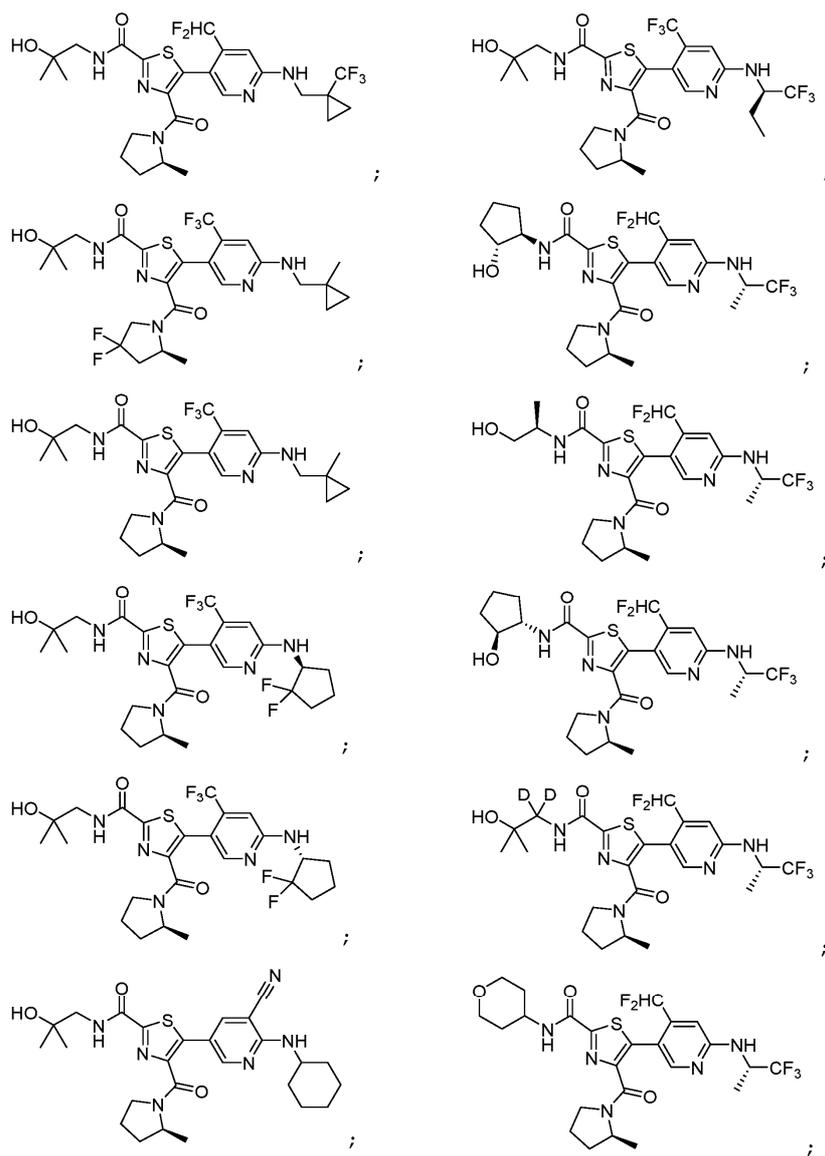


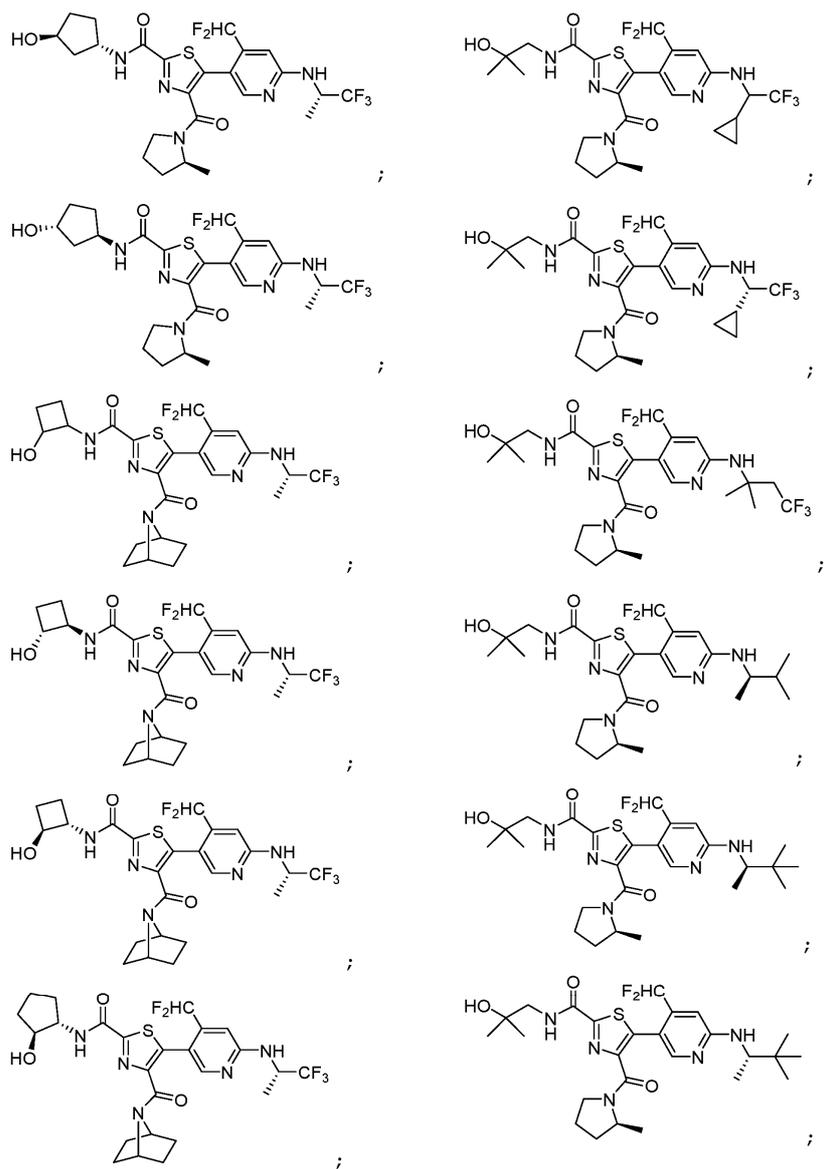
;

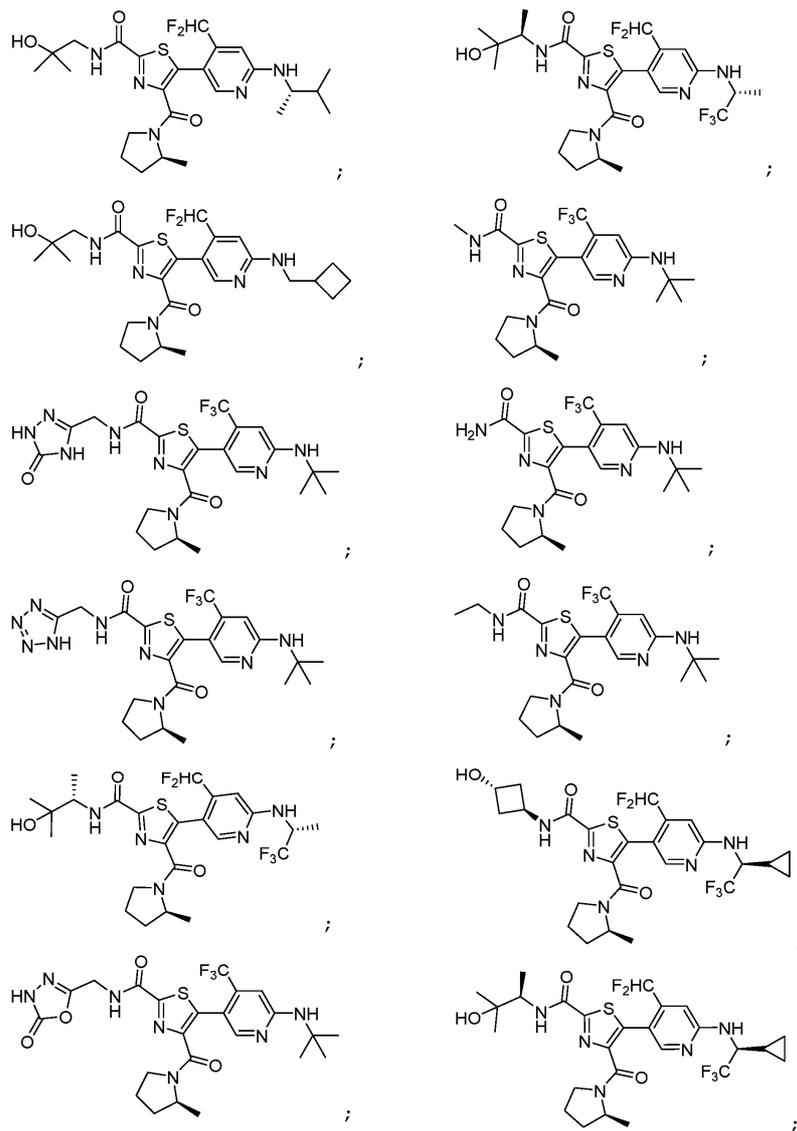


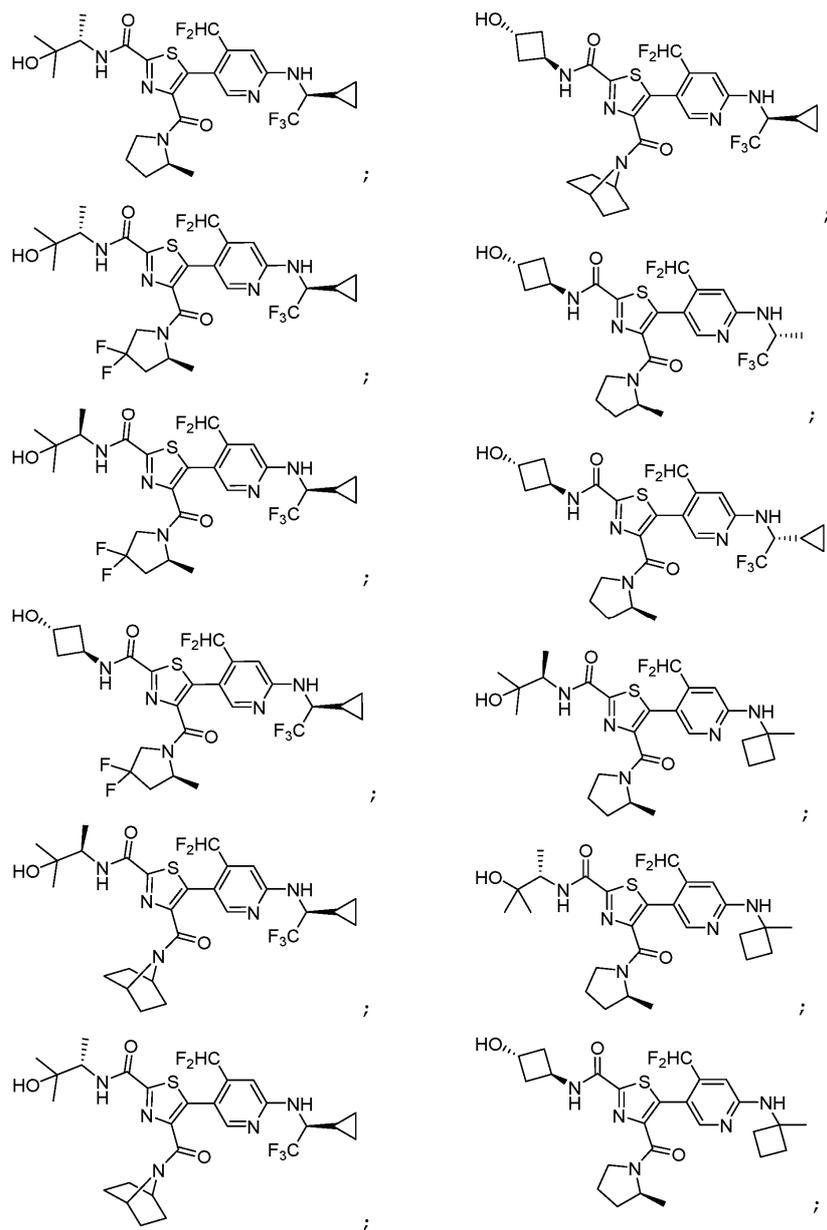
;

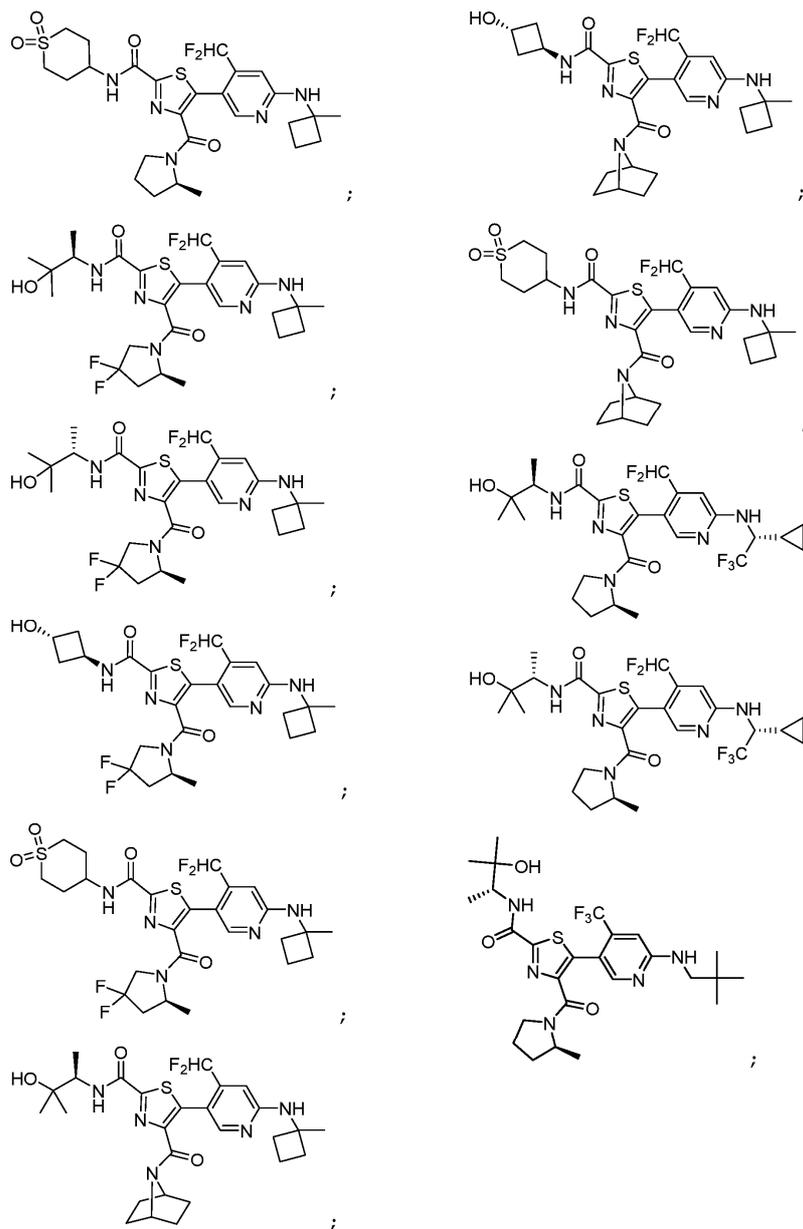


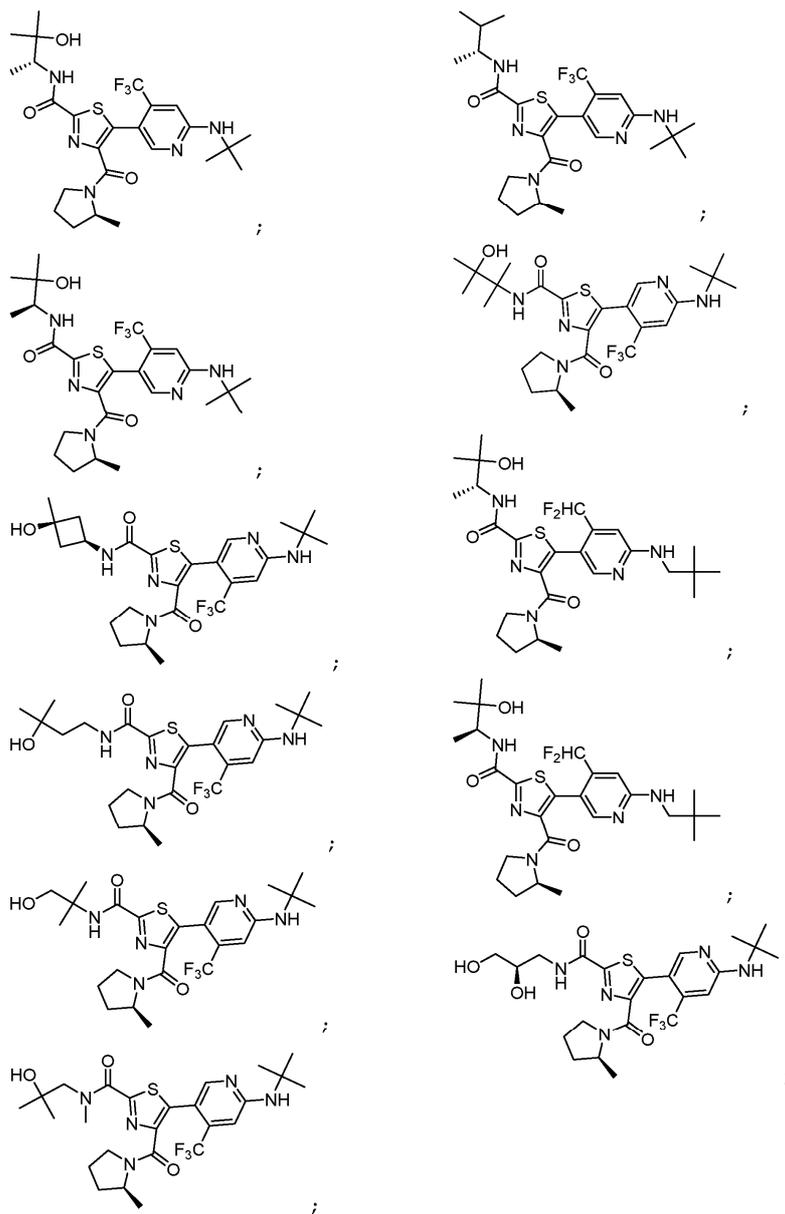


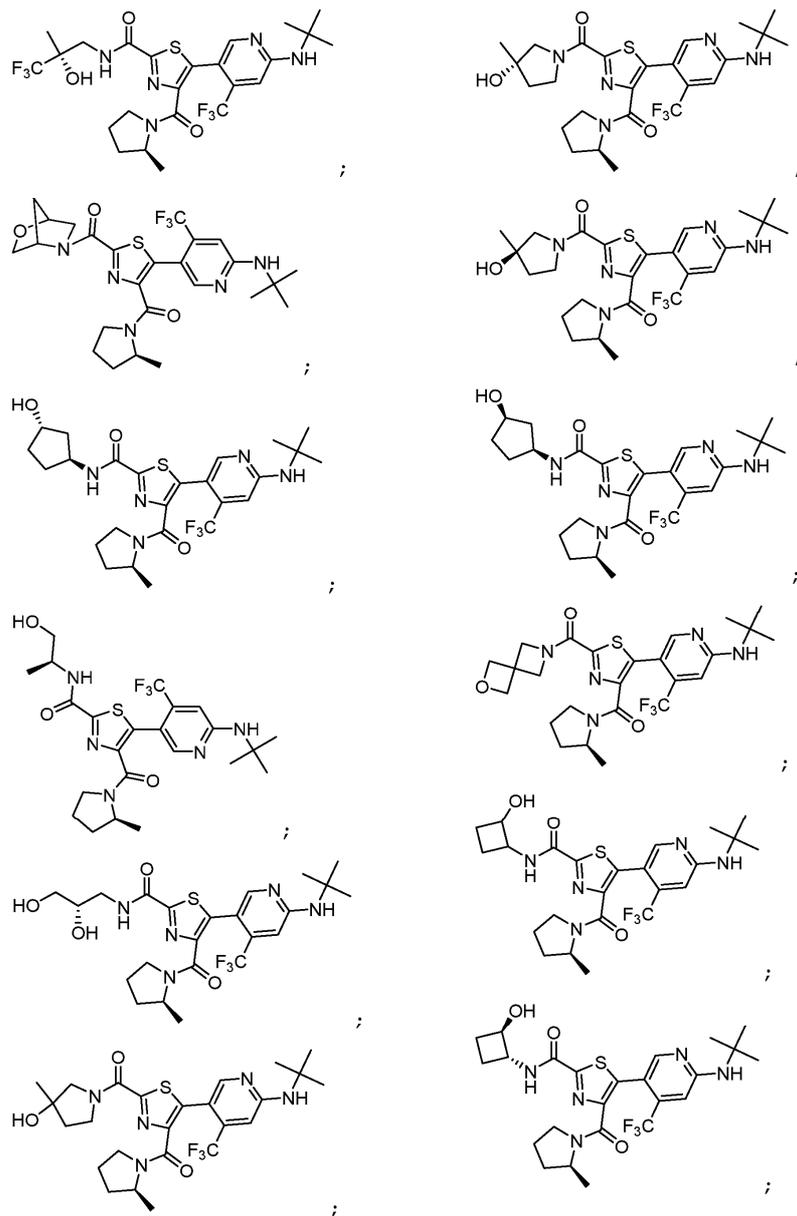


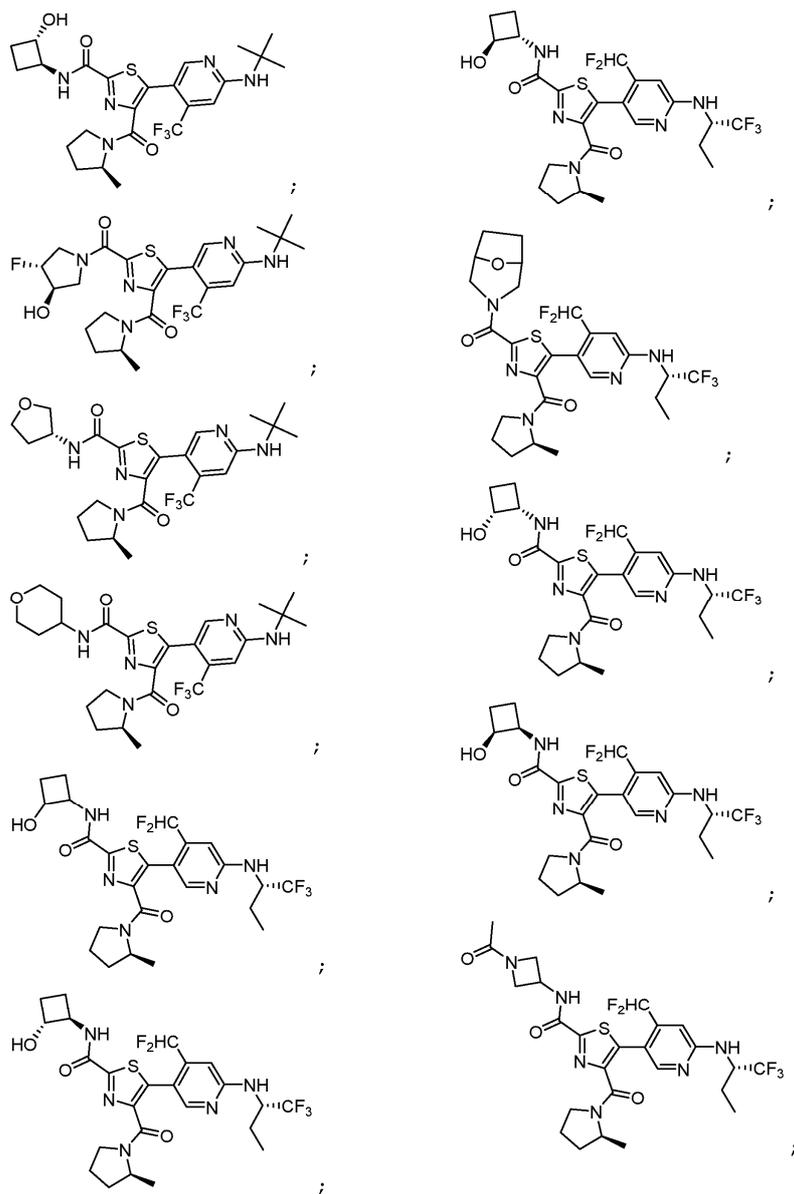


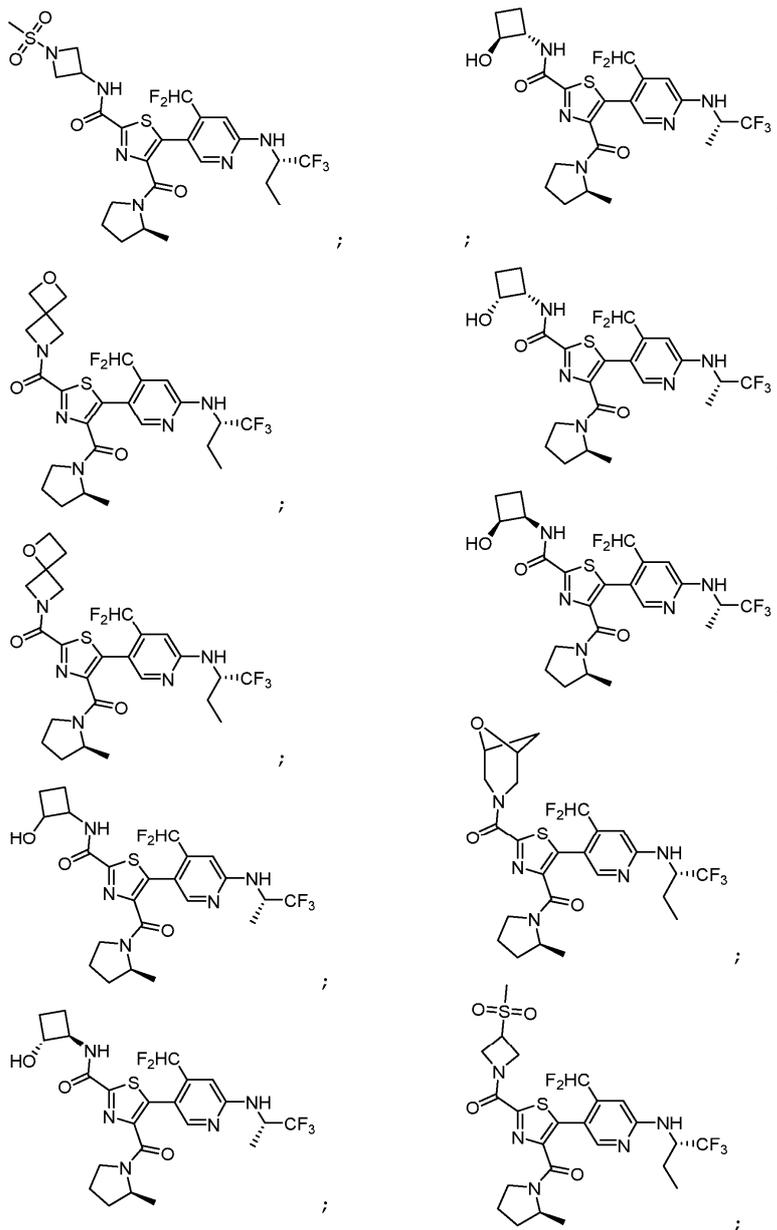


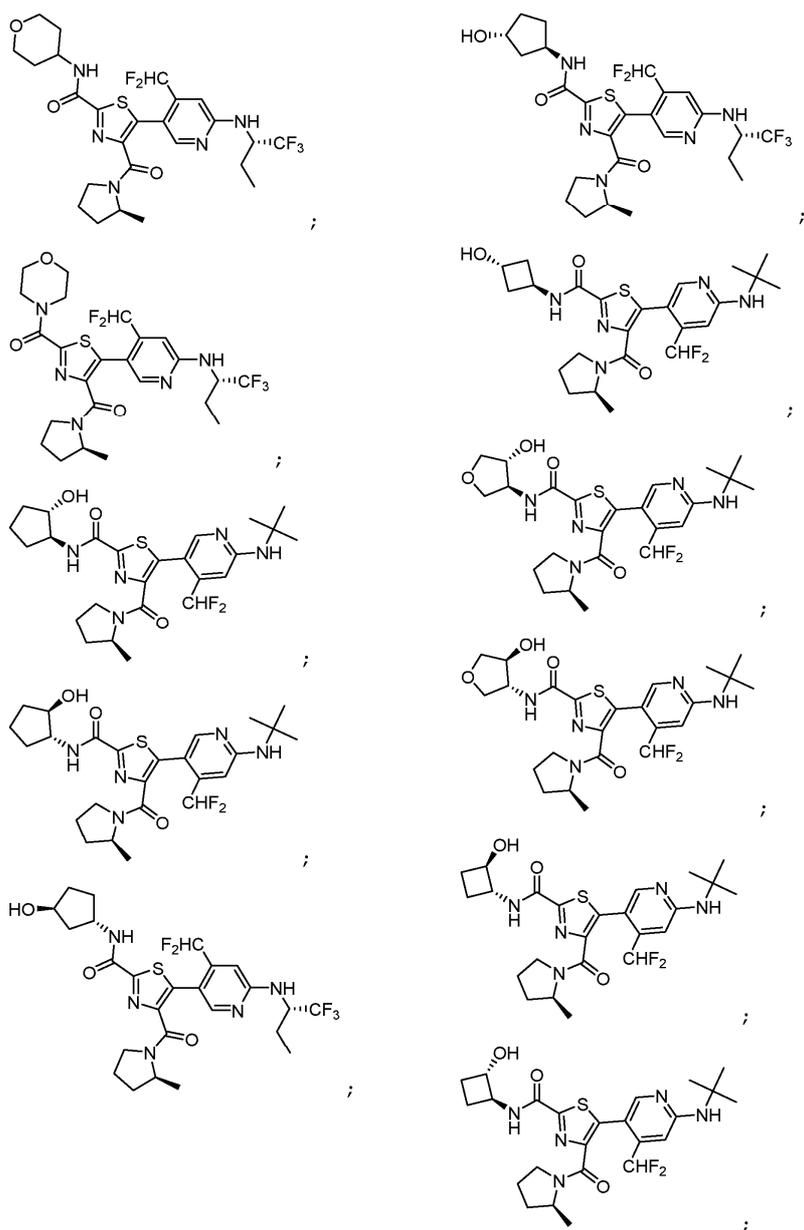


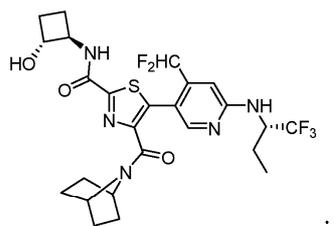




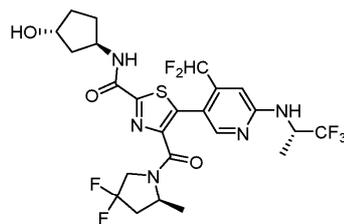




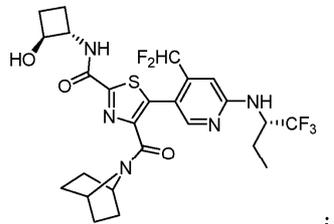




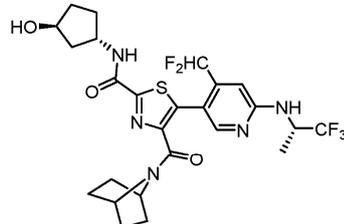
;



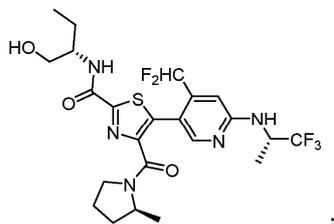
;



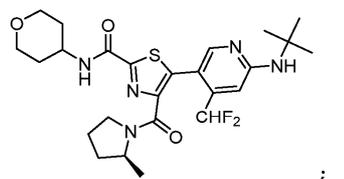
;



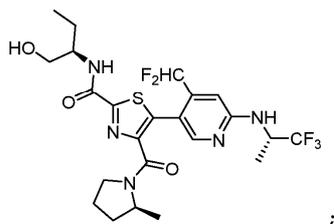
;



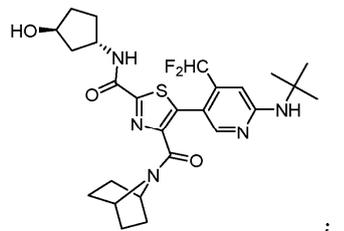
;



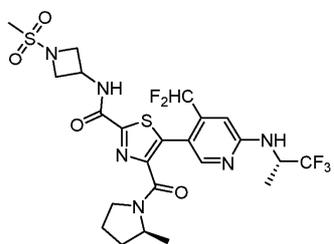
;



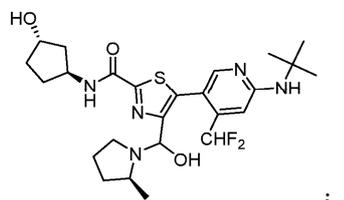
;



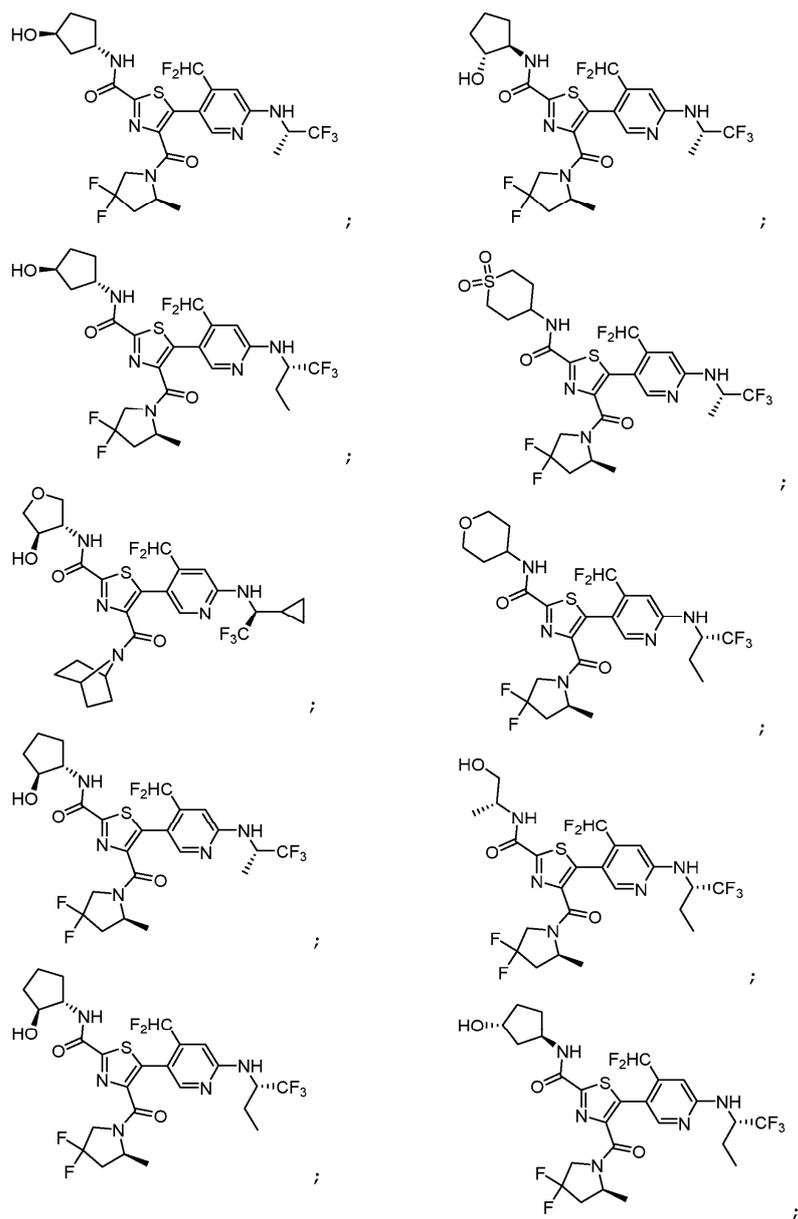
;

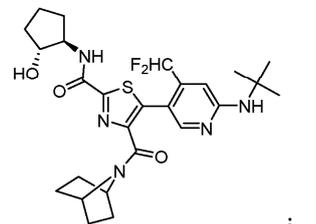
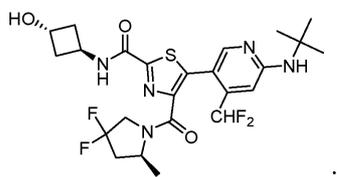
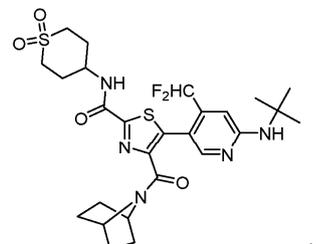
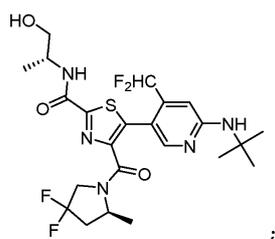
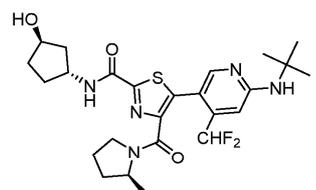
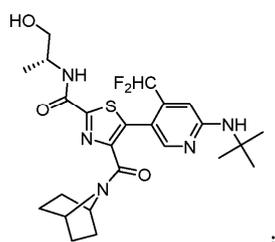
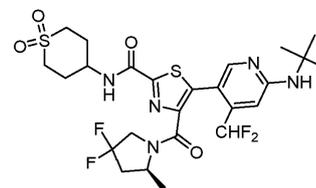
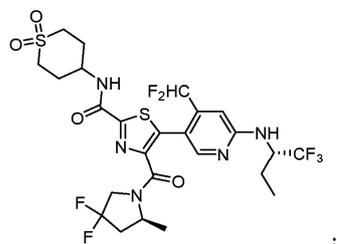
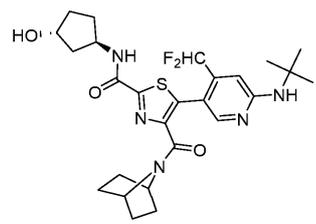
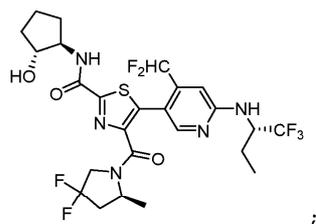


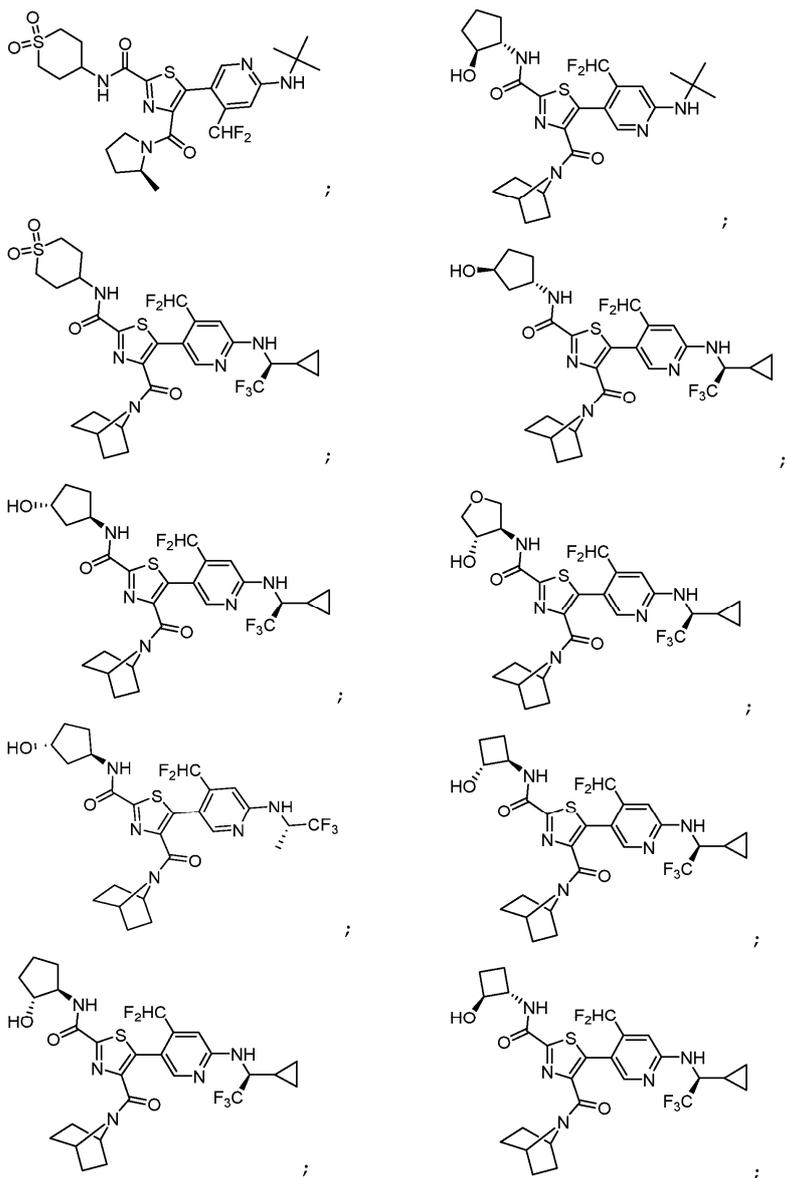
;



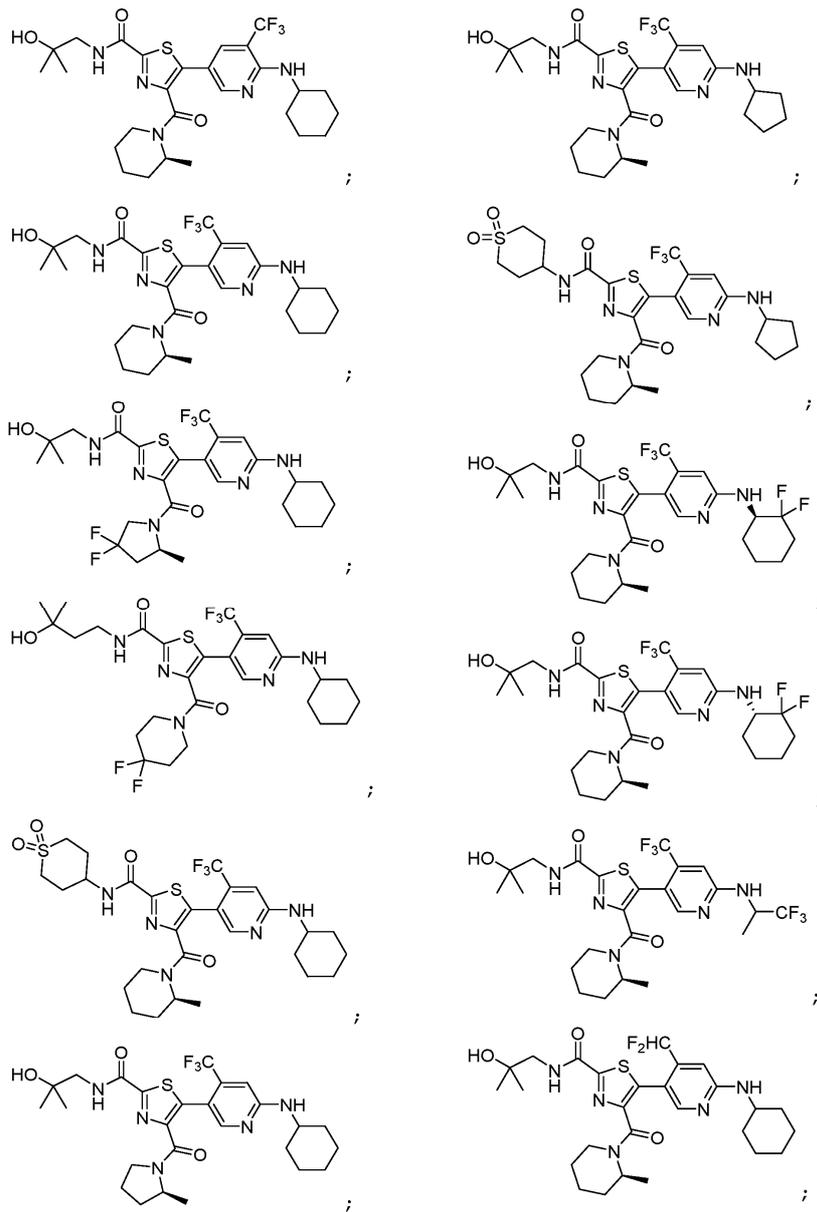
;

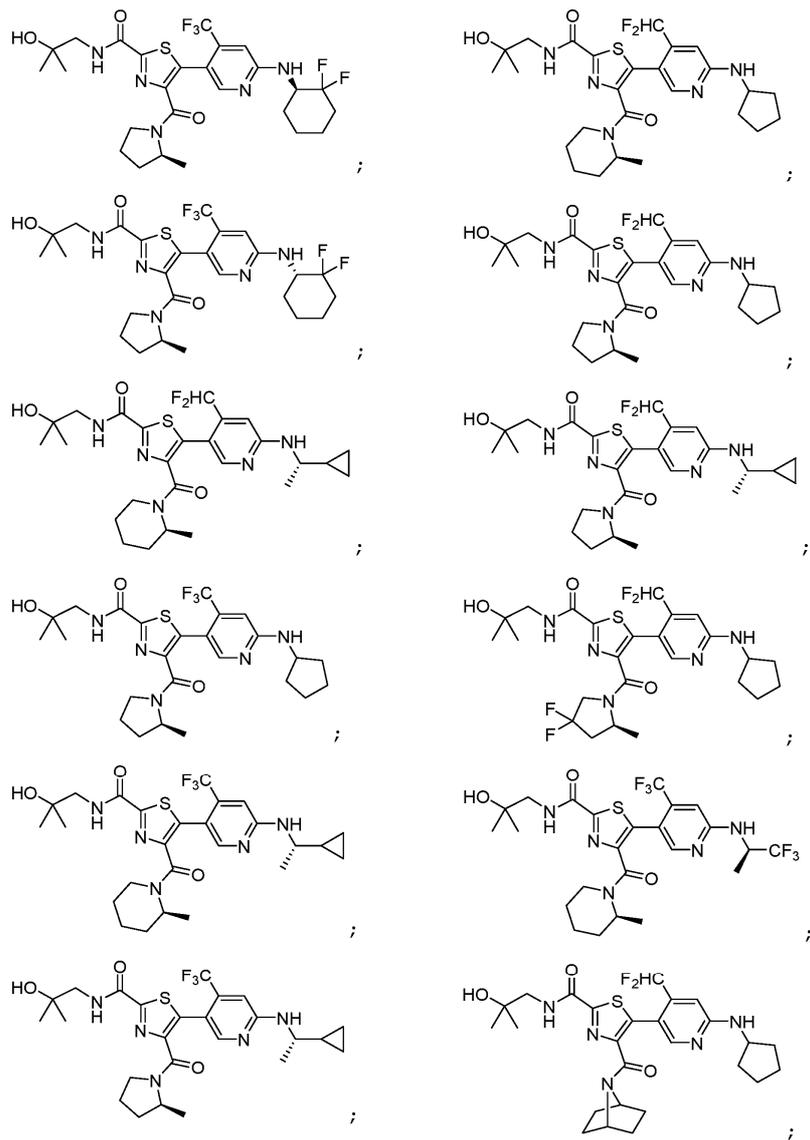


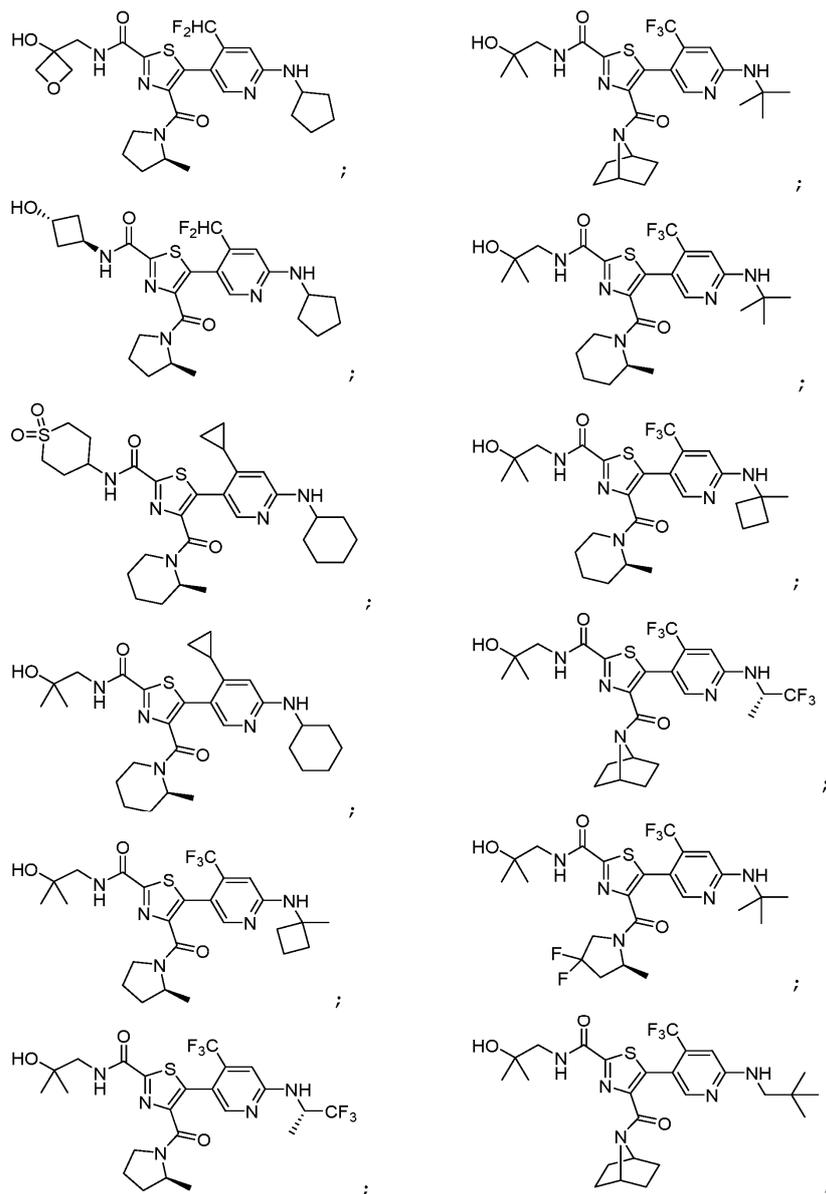


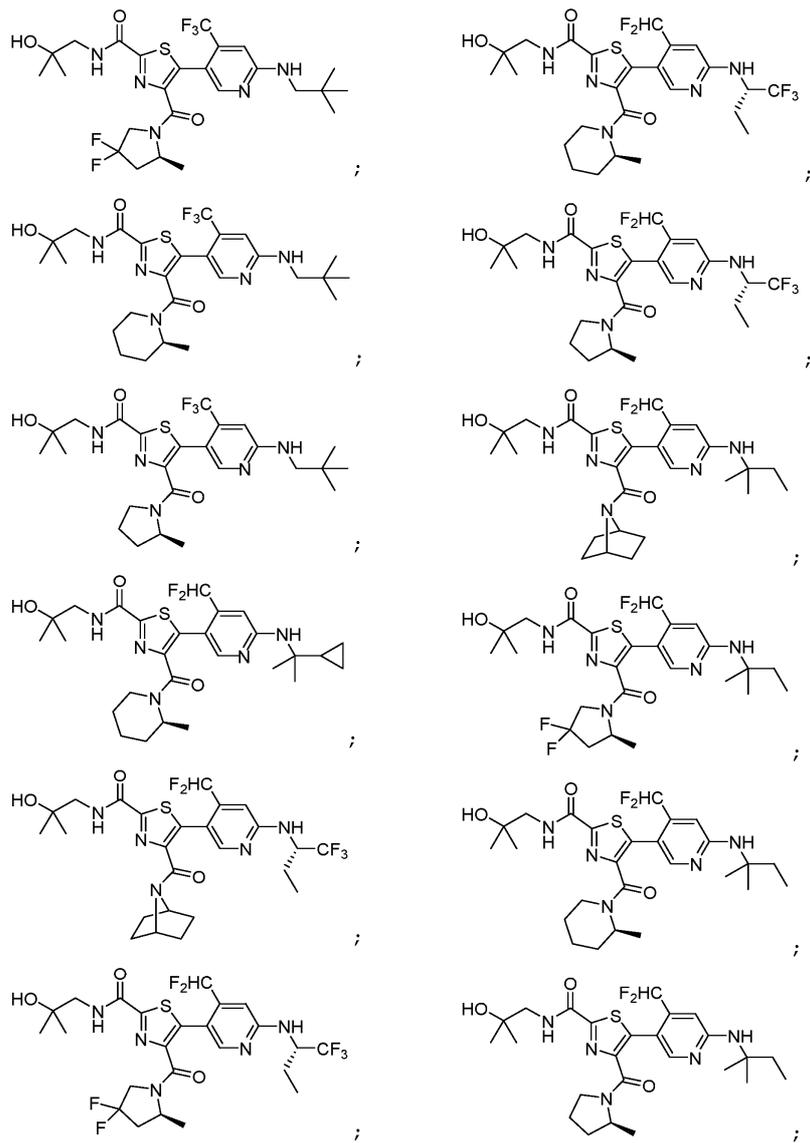


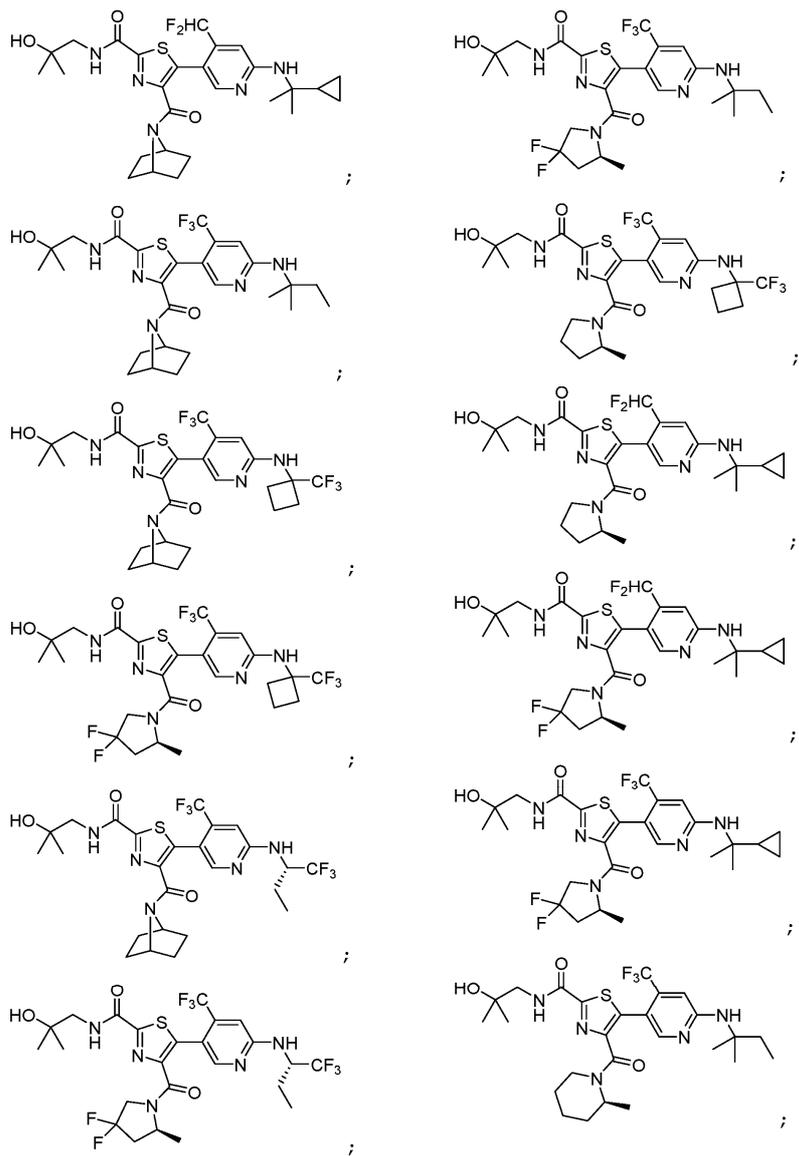
9. Соединение по п.5, выбранное из группы, состоящей из

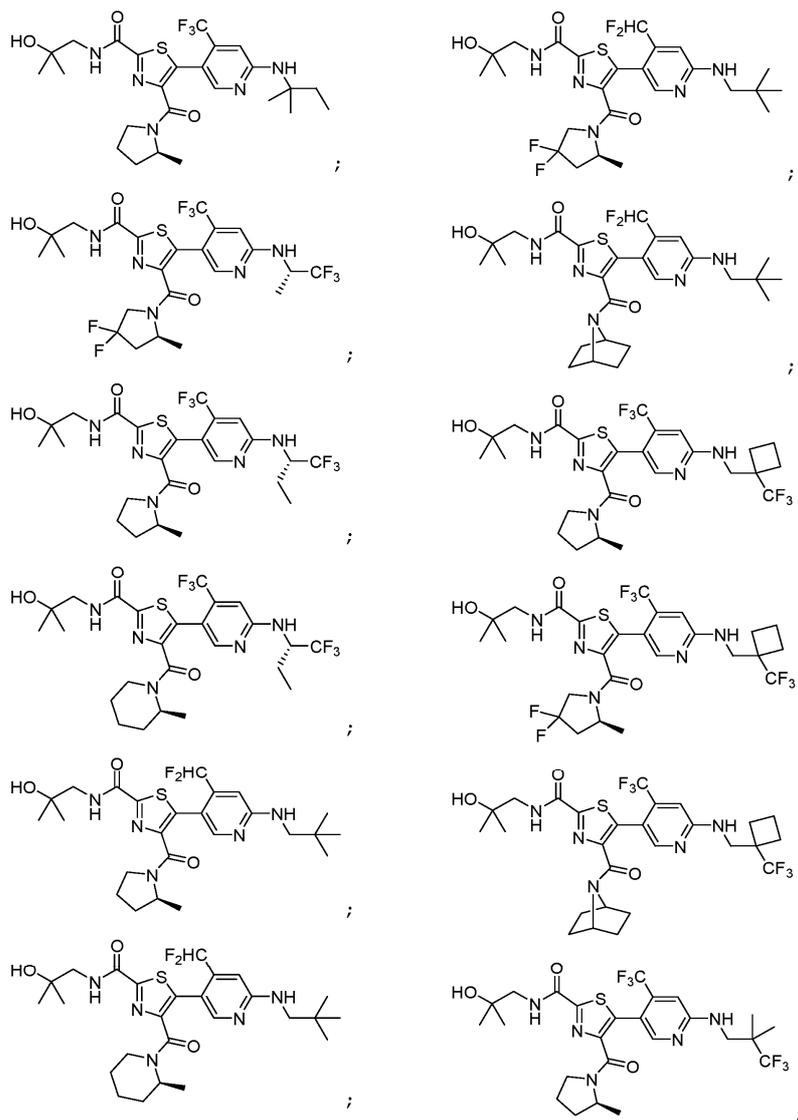


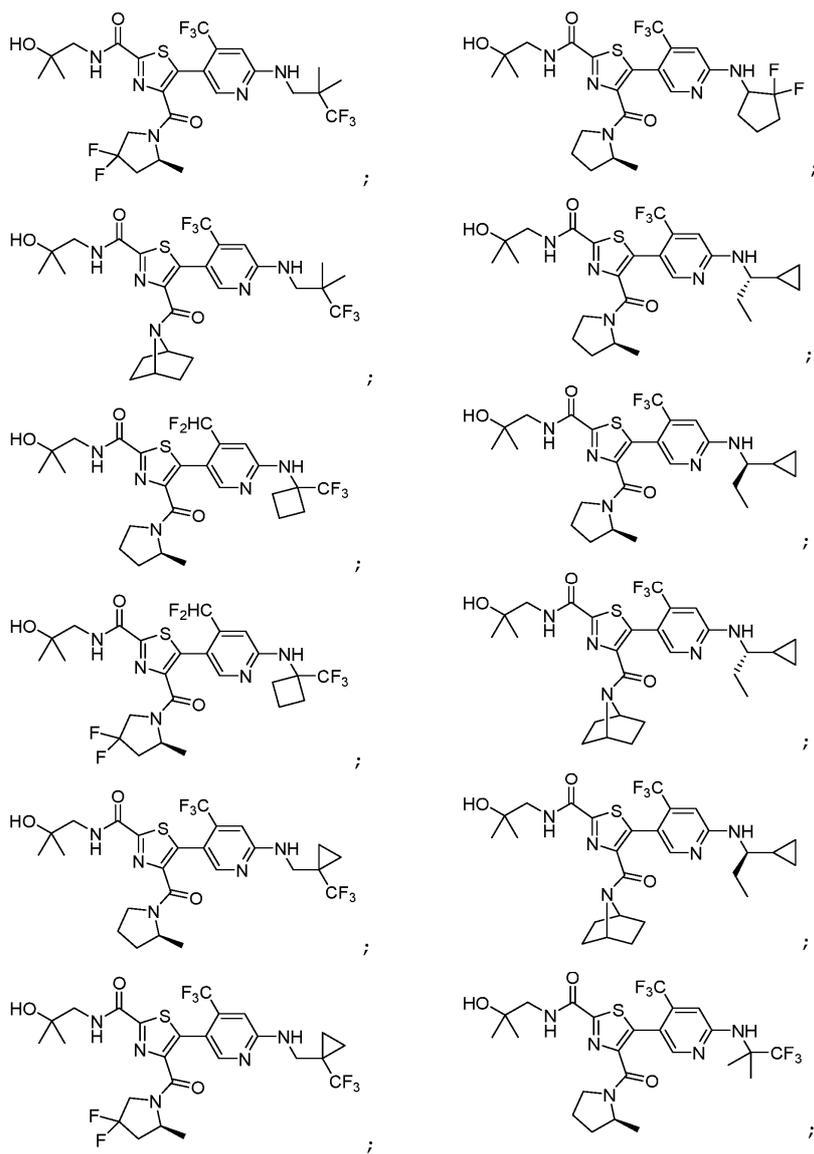


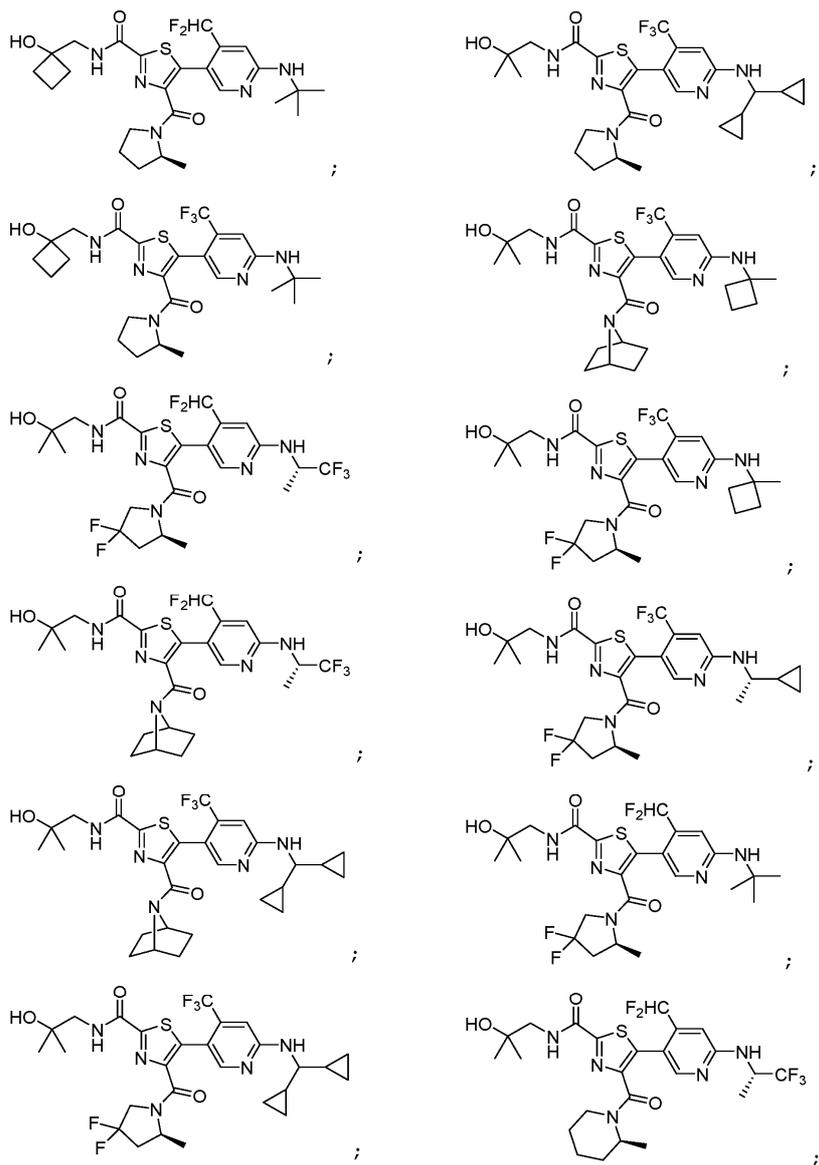


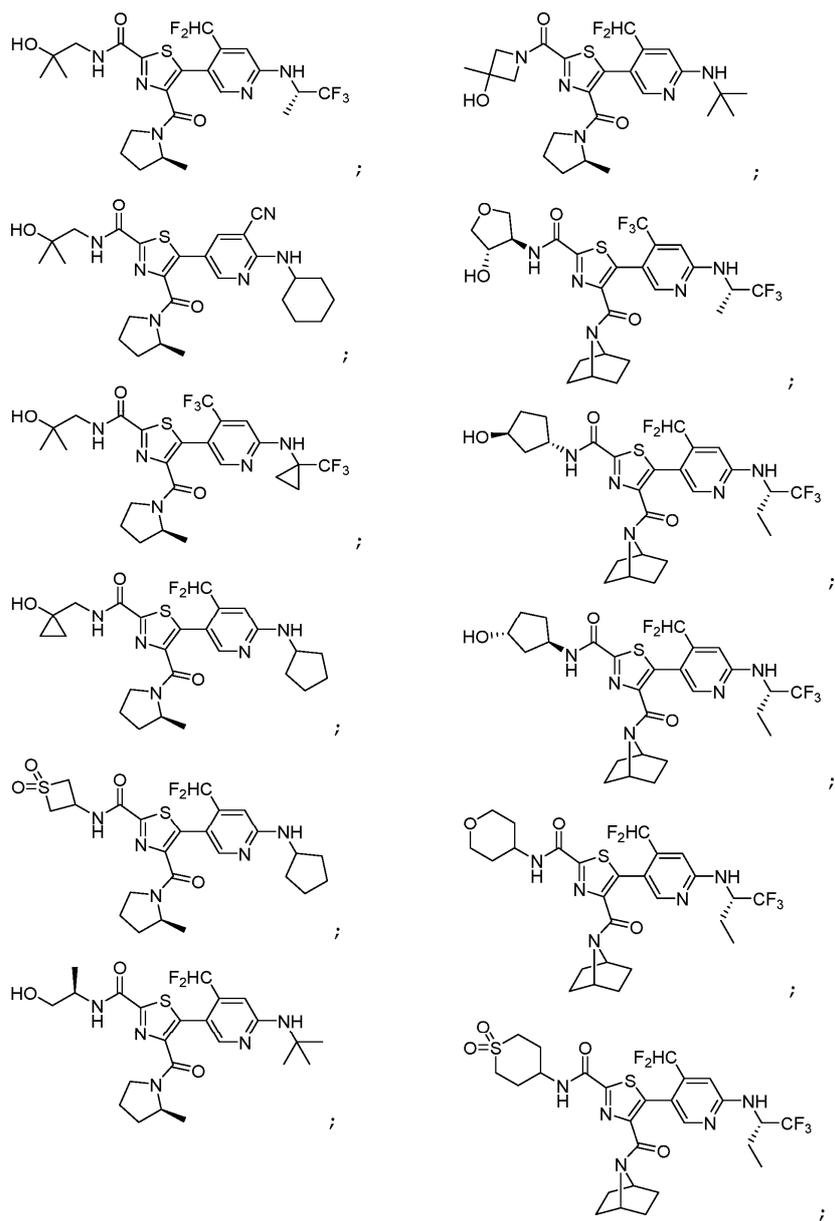


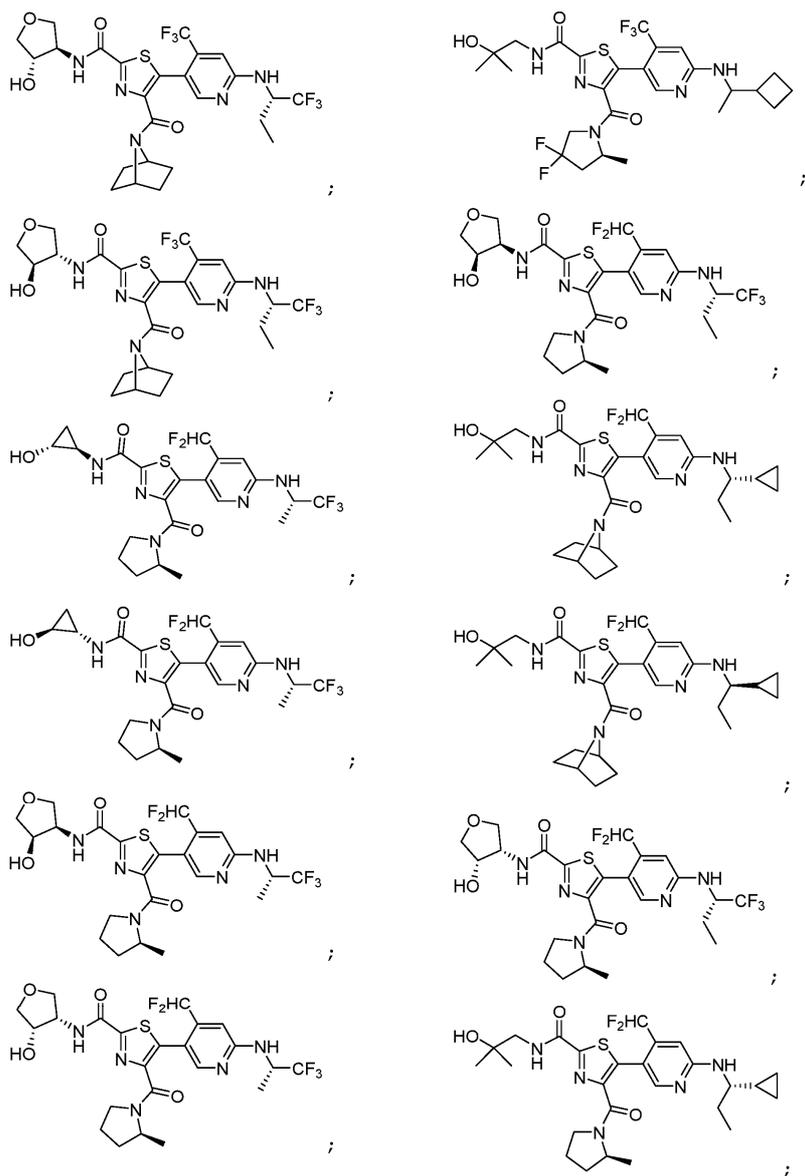


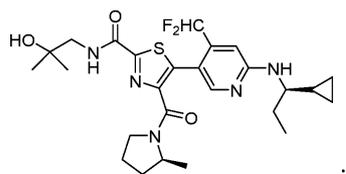




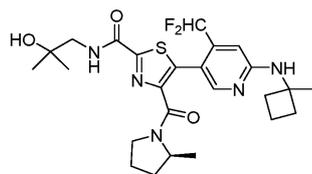




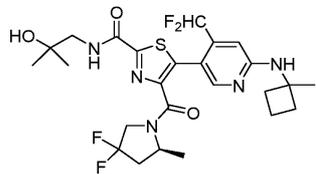




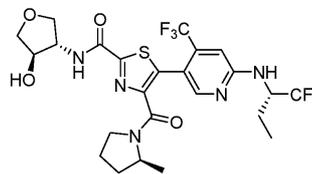
;



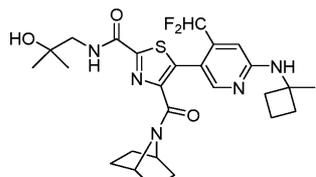
;



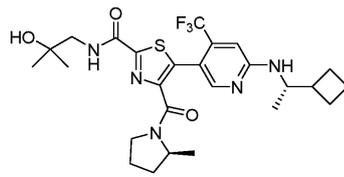
;



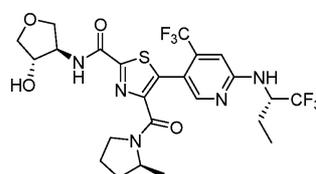
;



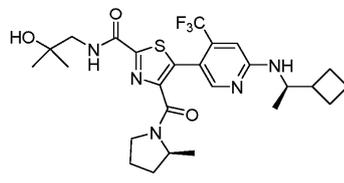
;



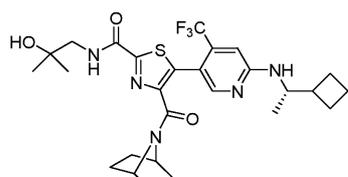
;



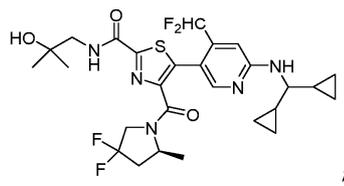
;



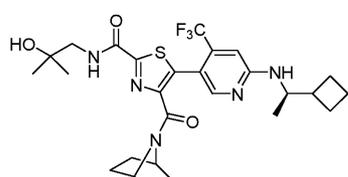
;



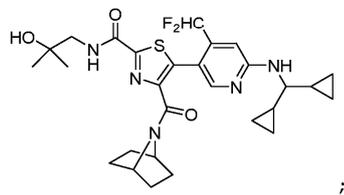
;



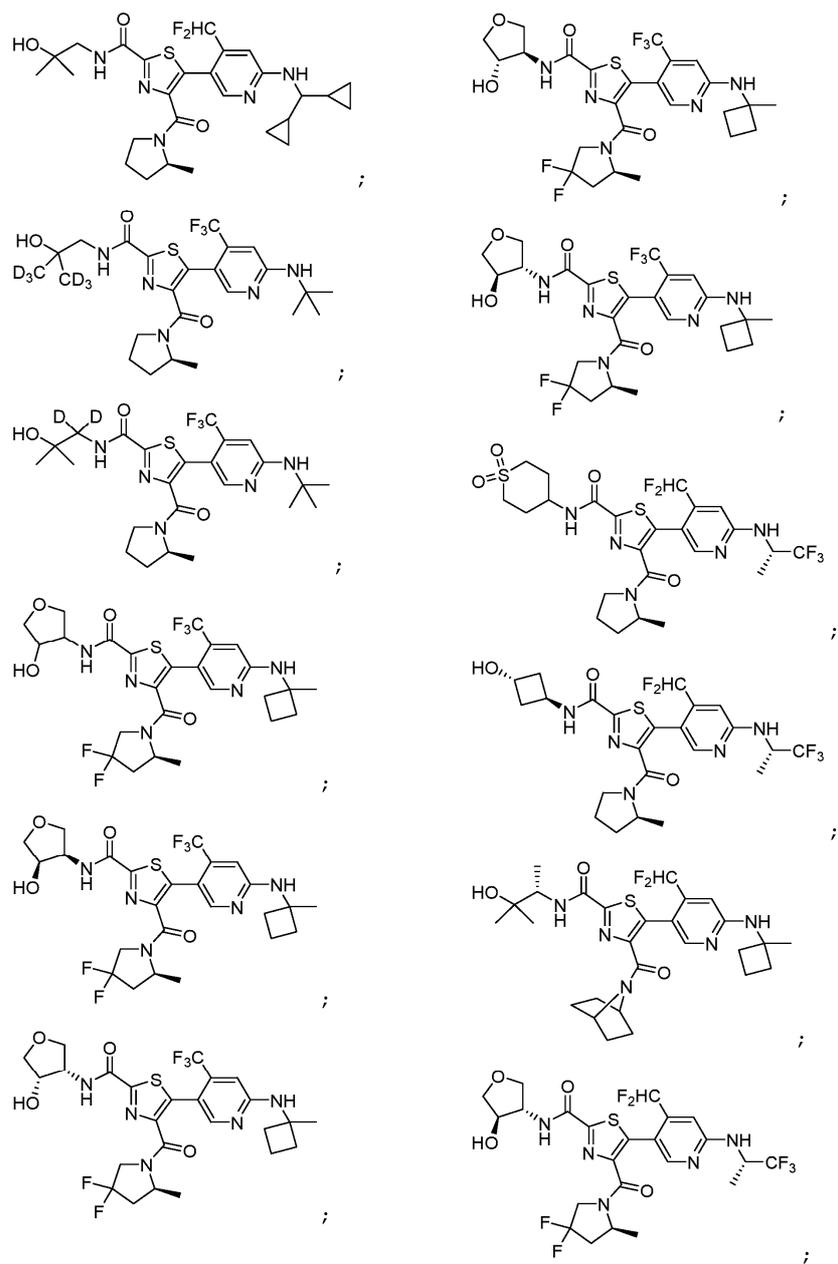
;

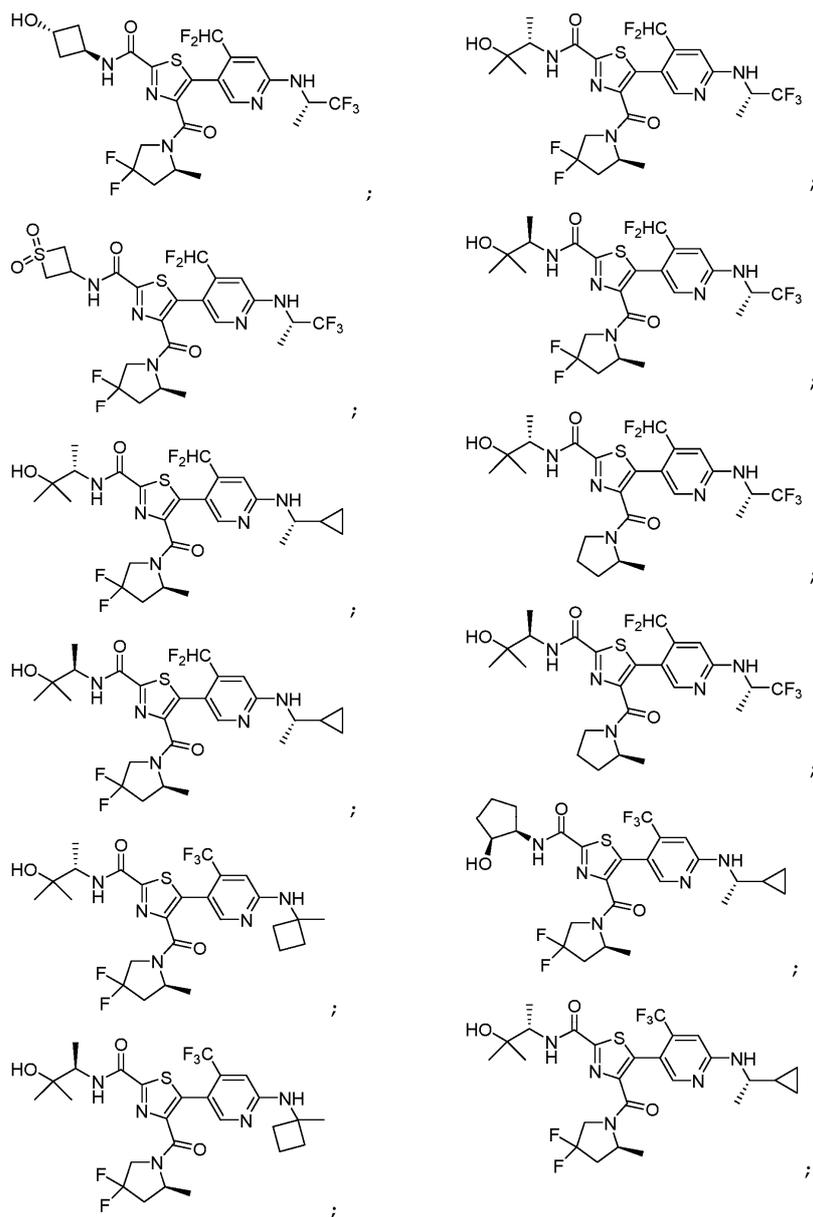


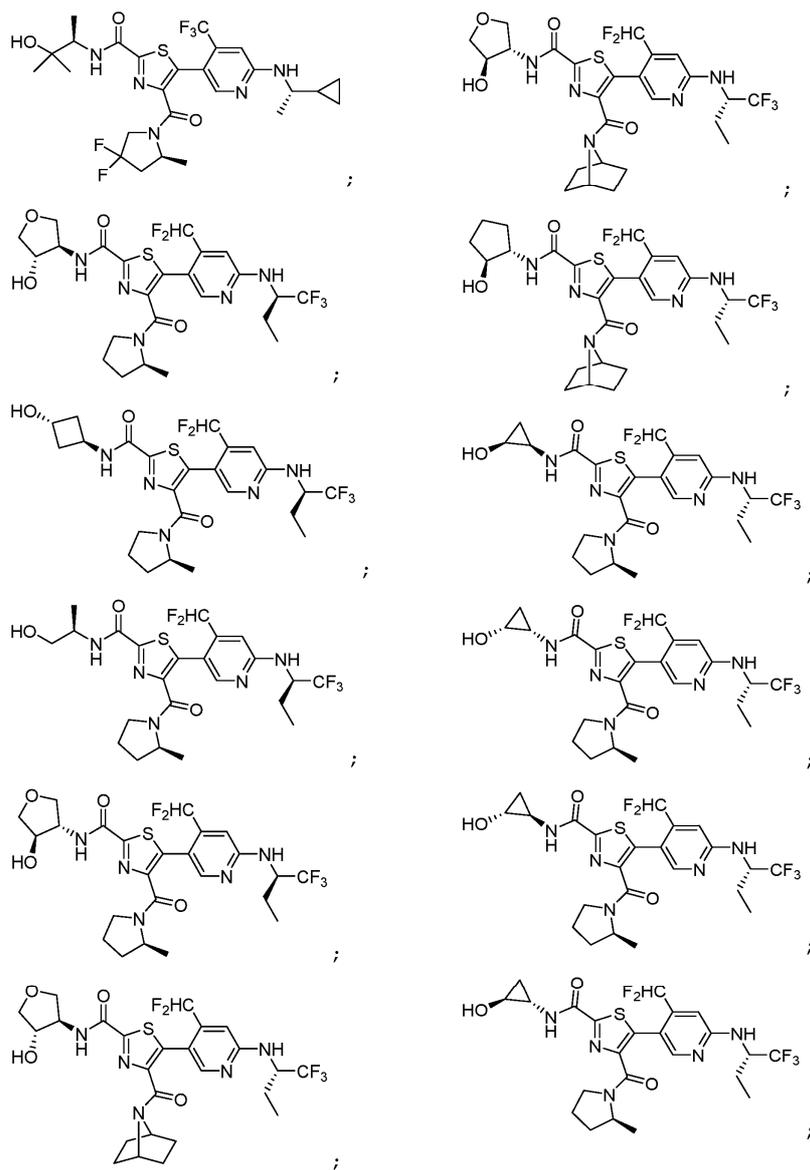
;

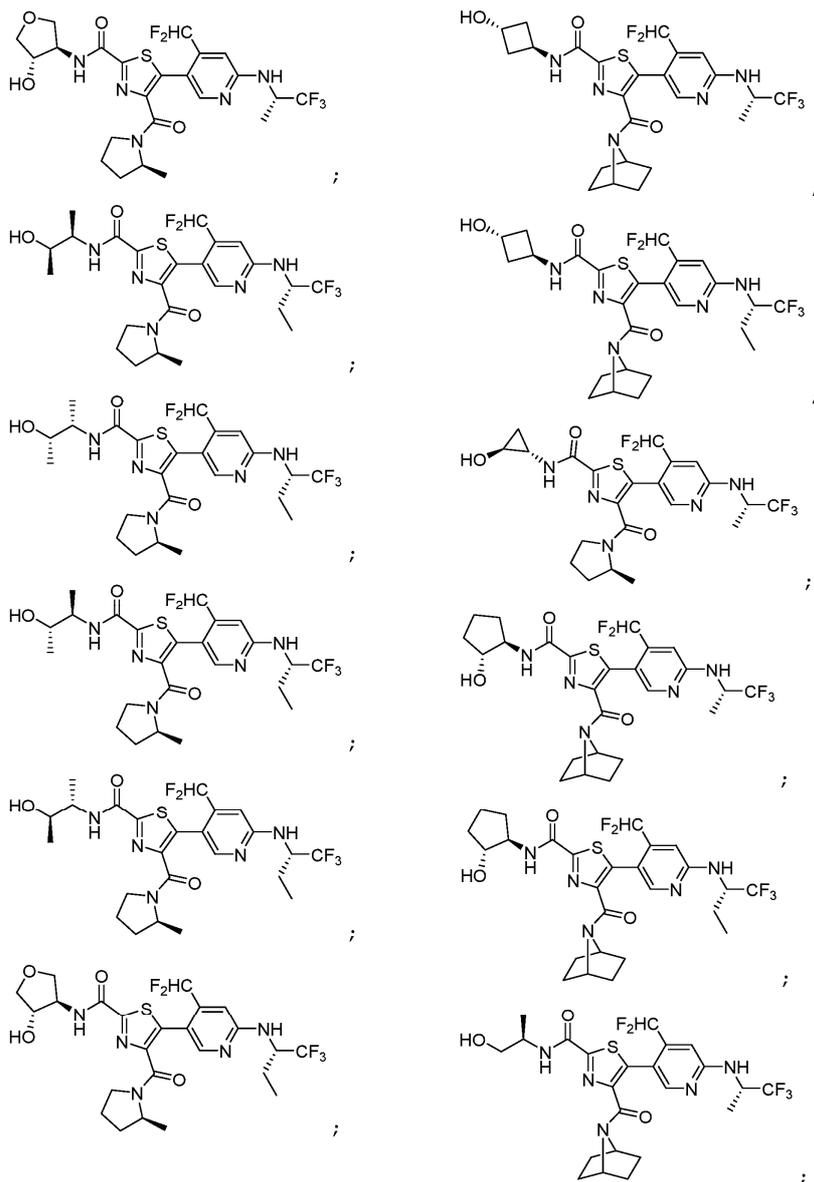


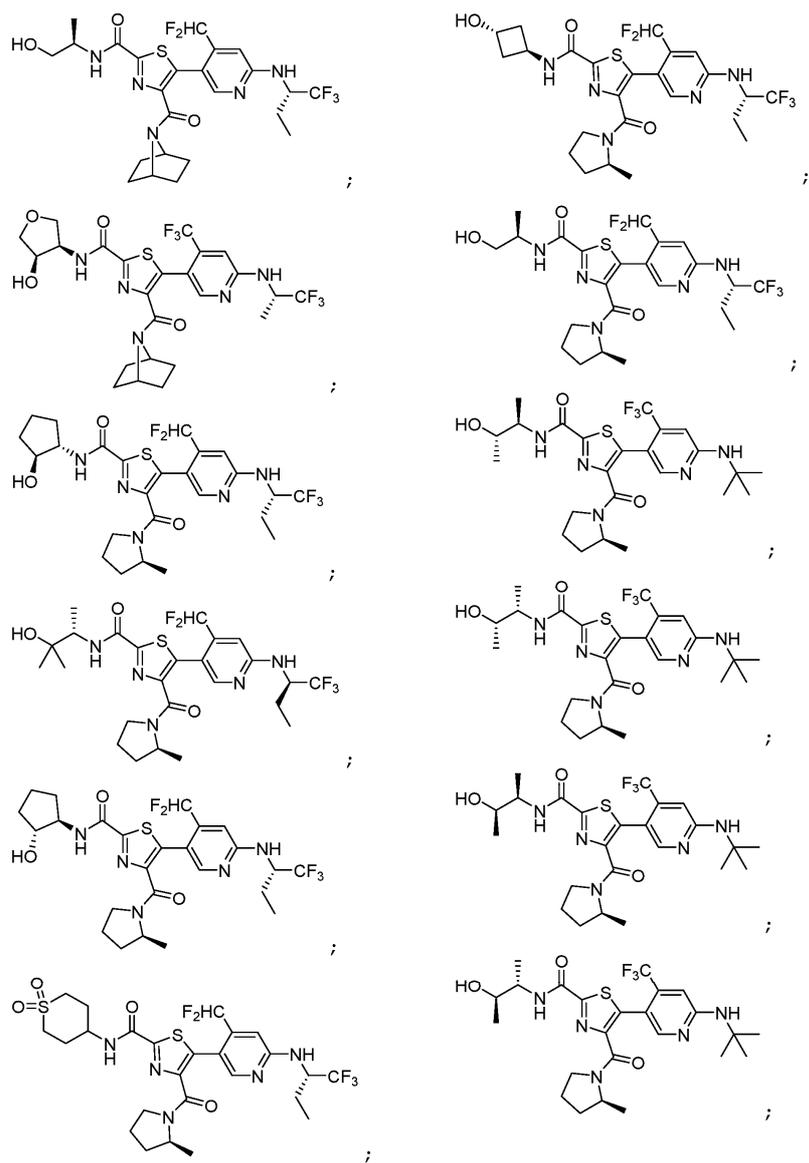
;

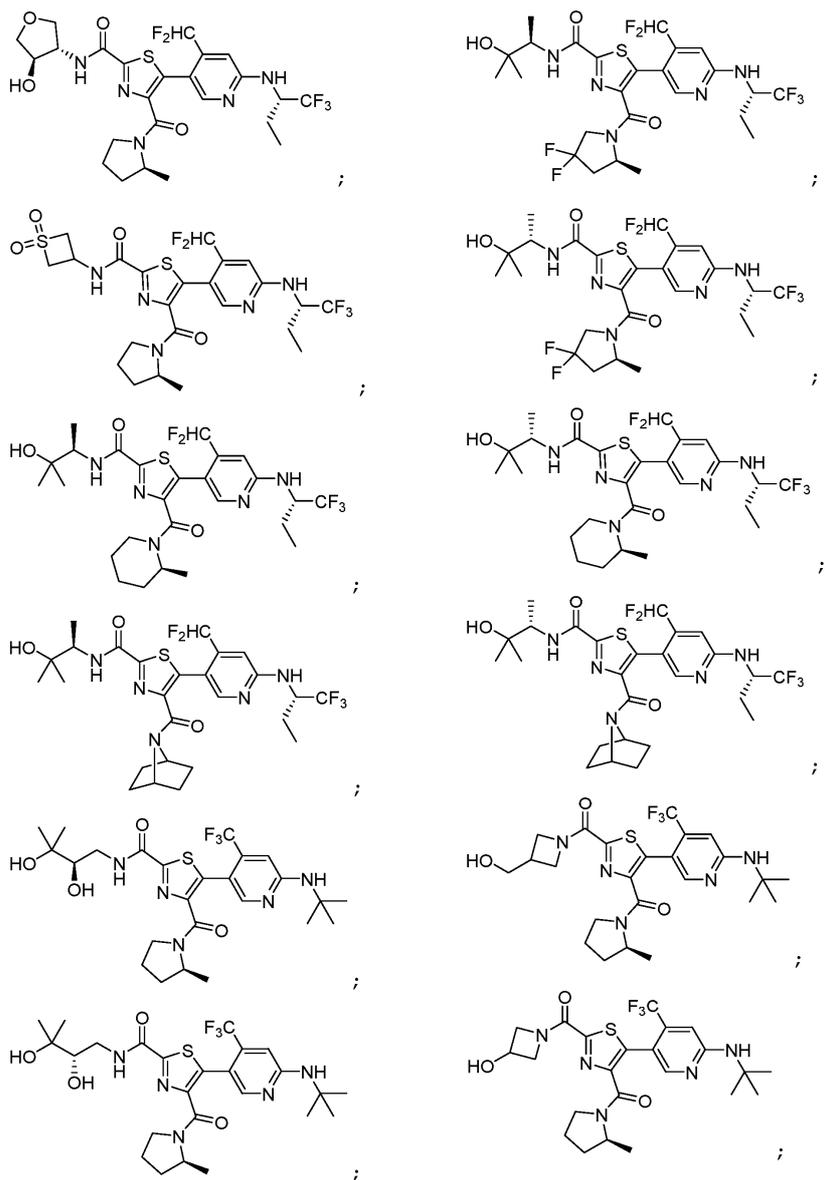


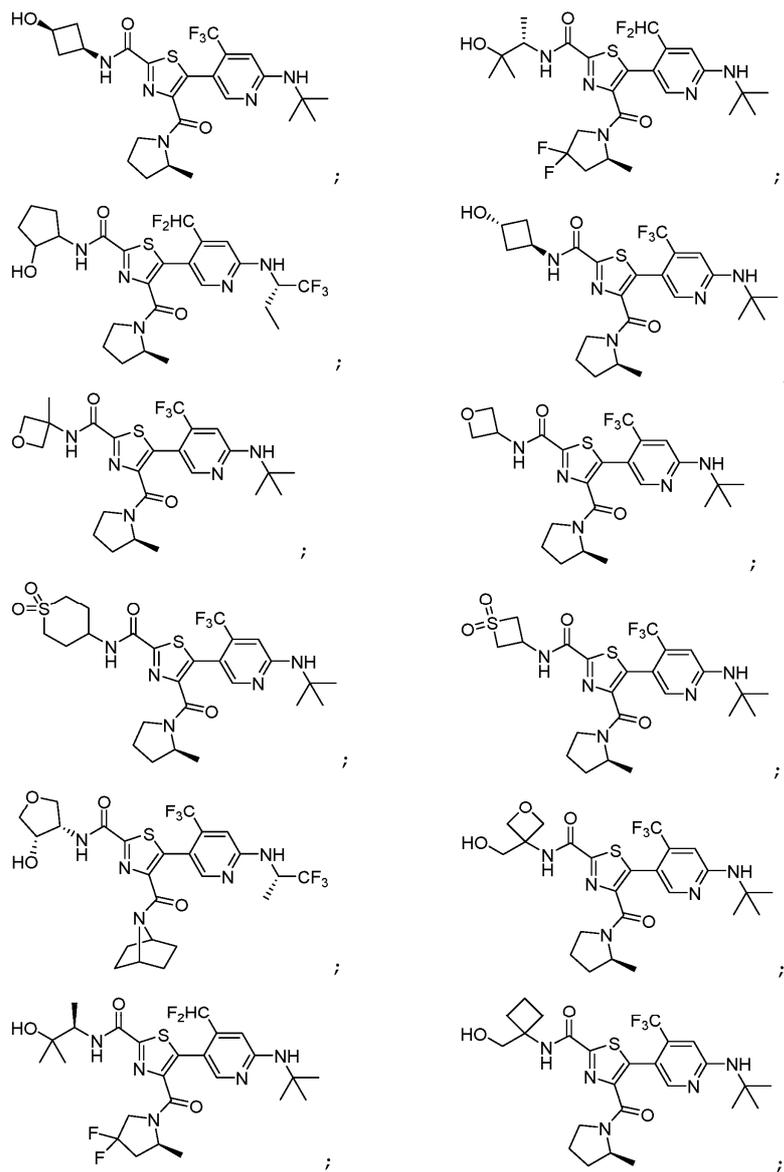


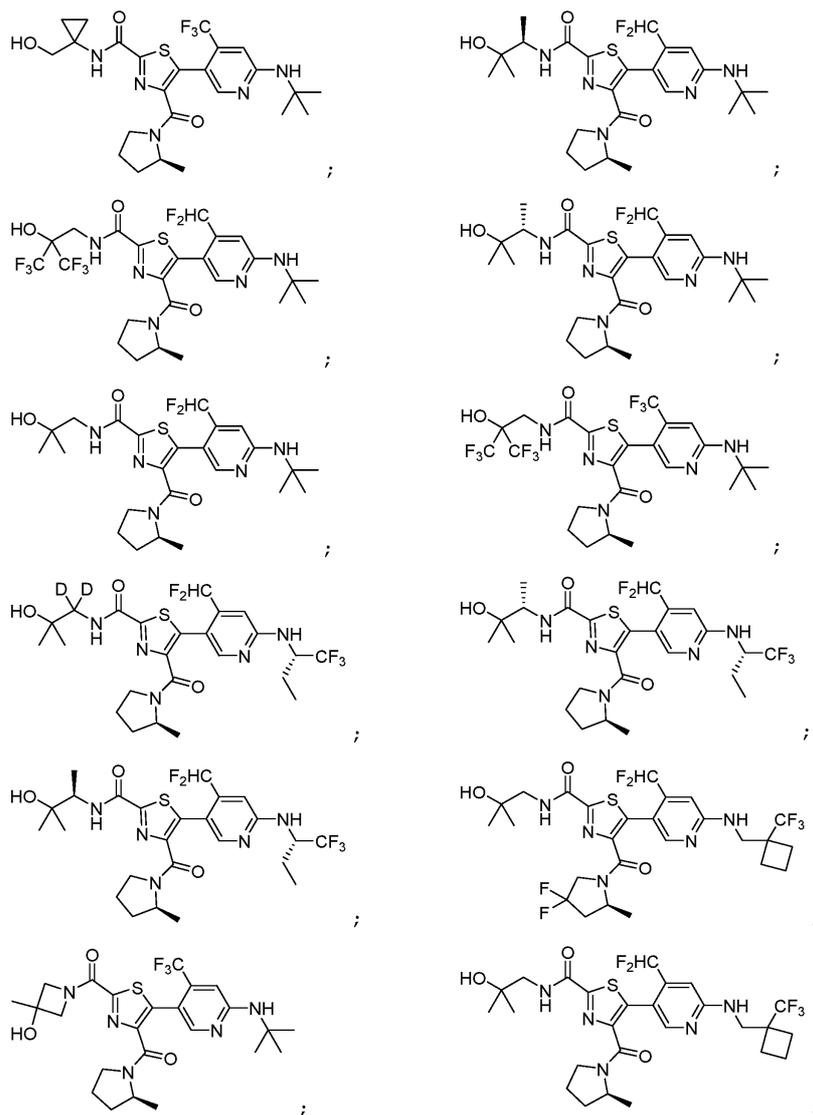


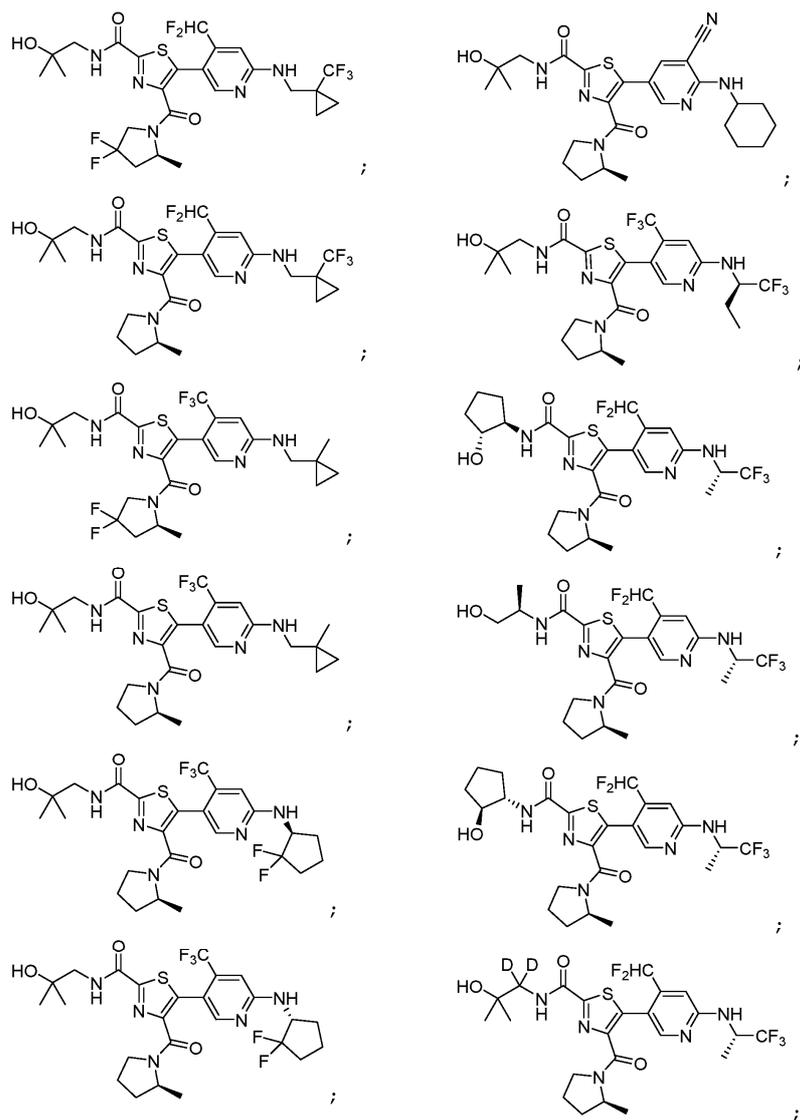


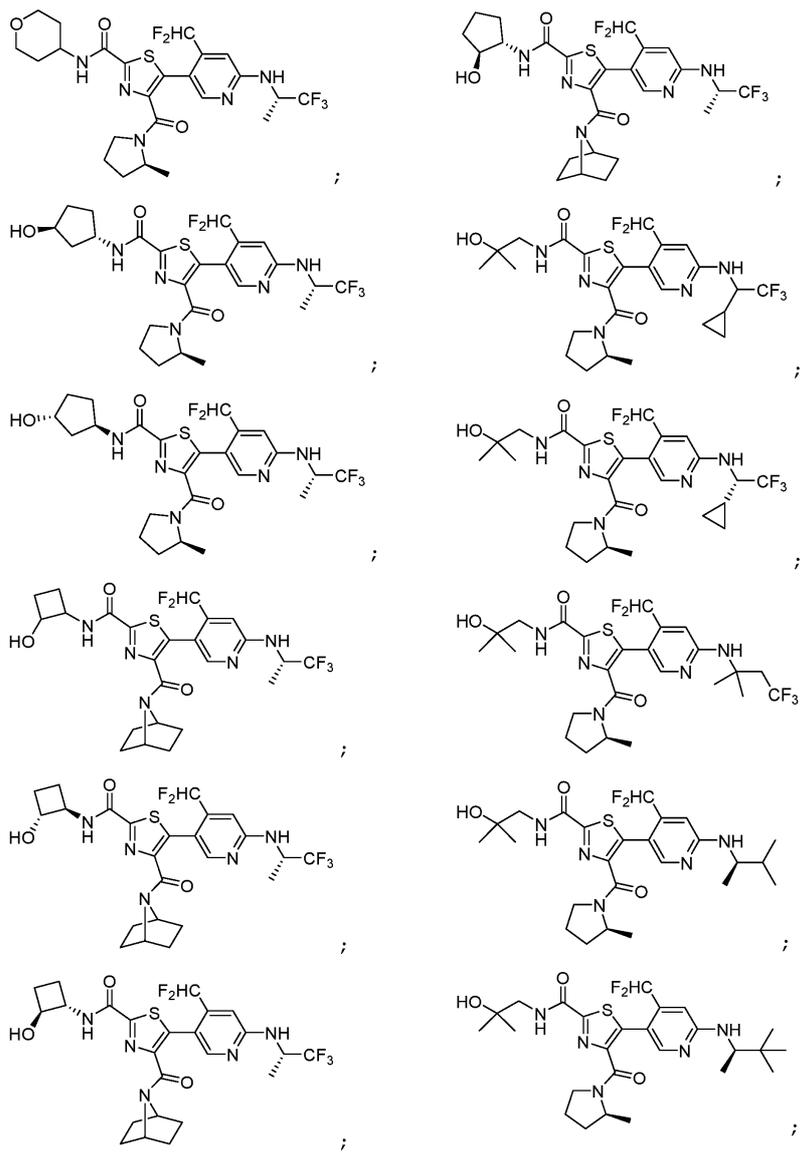


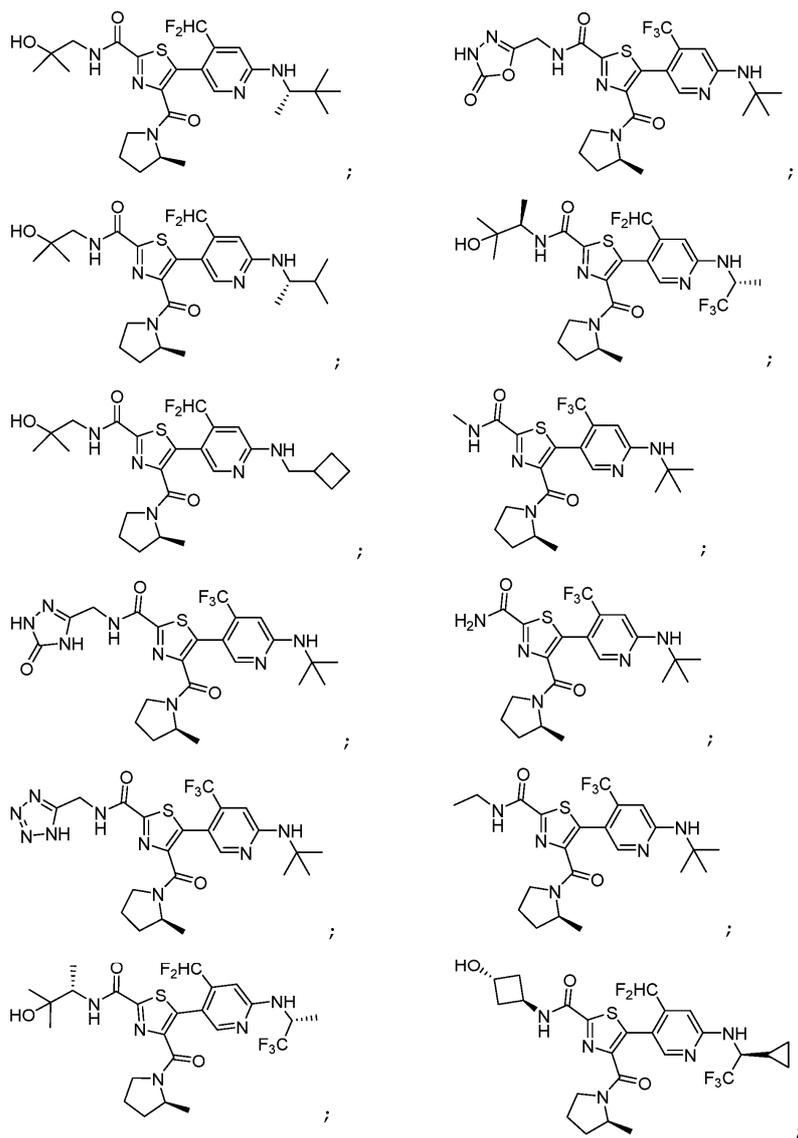


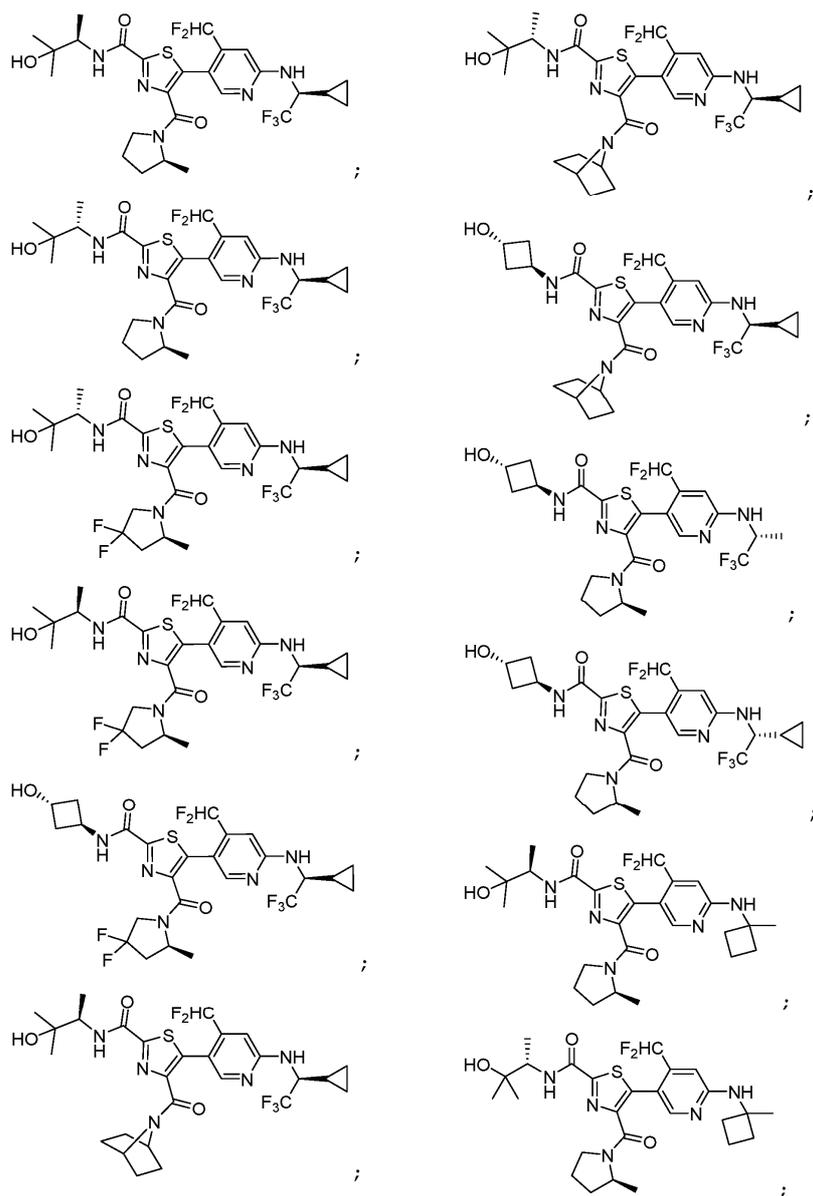


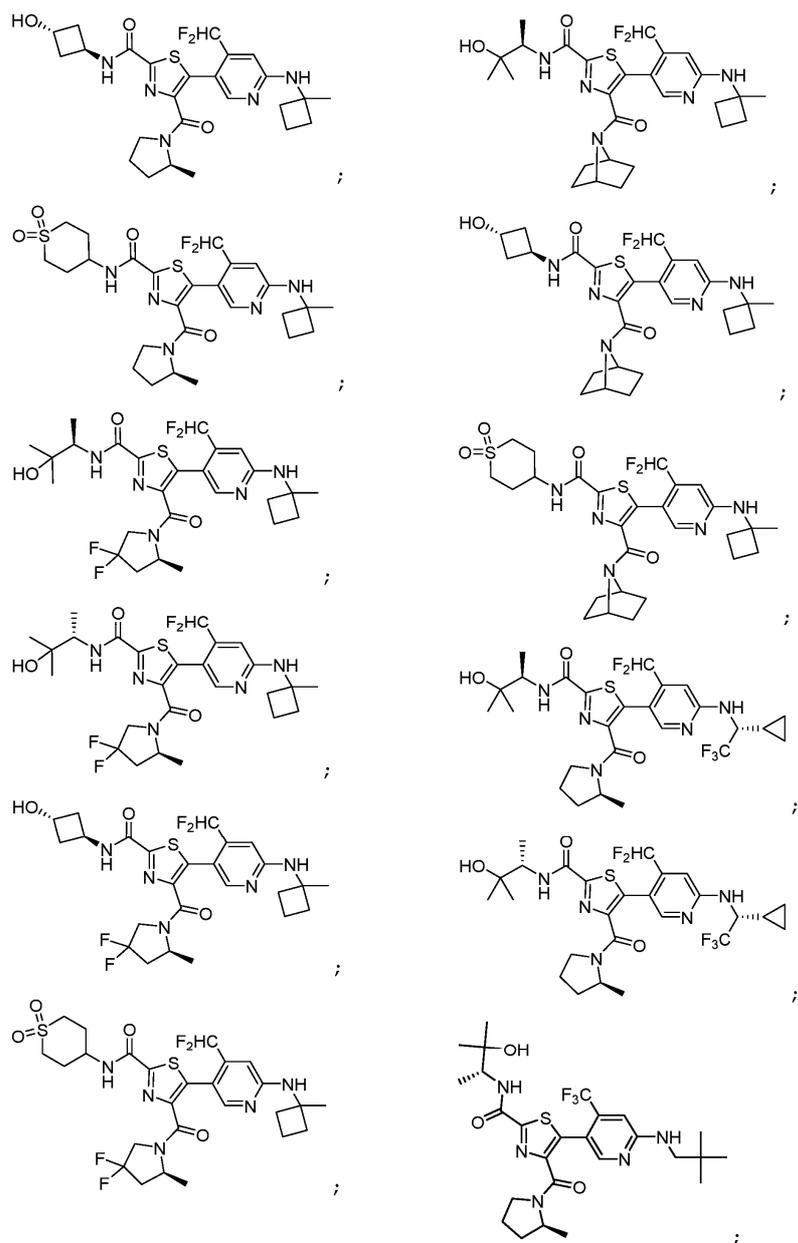


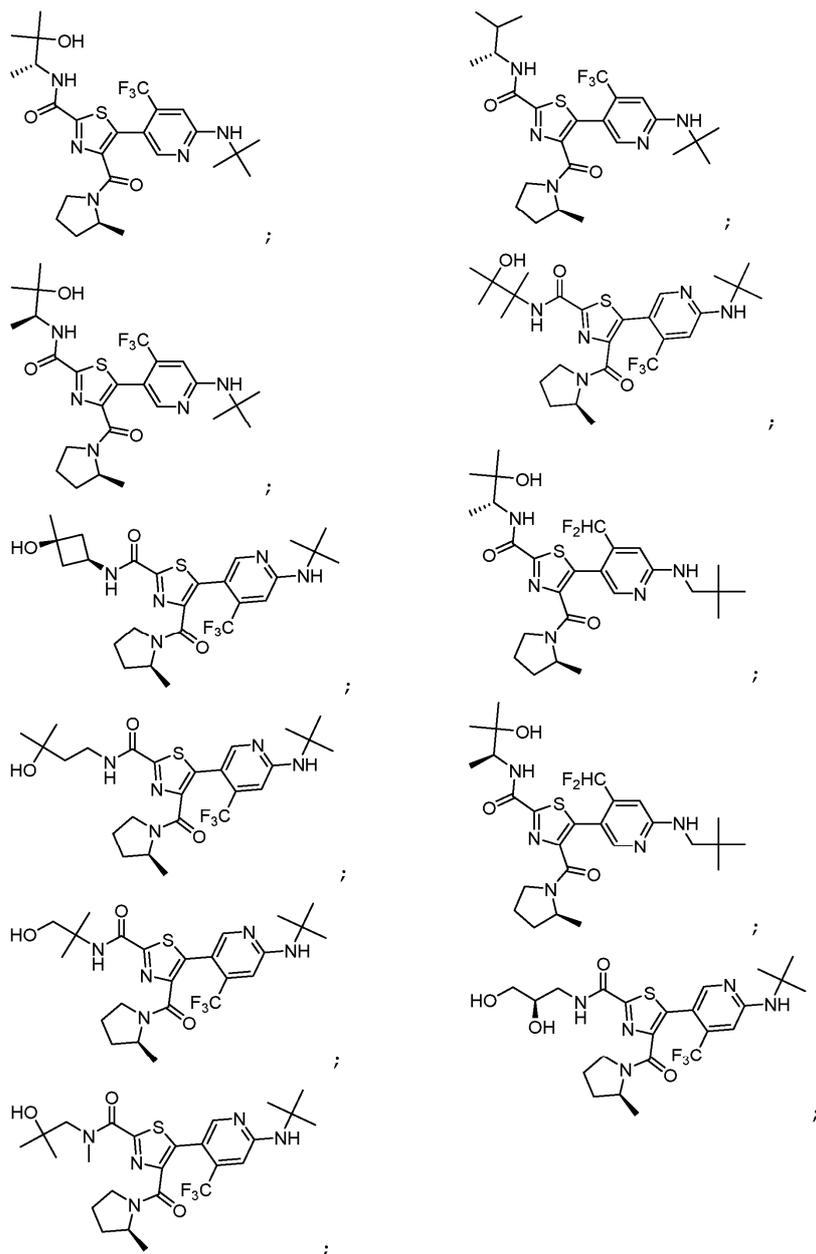


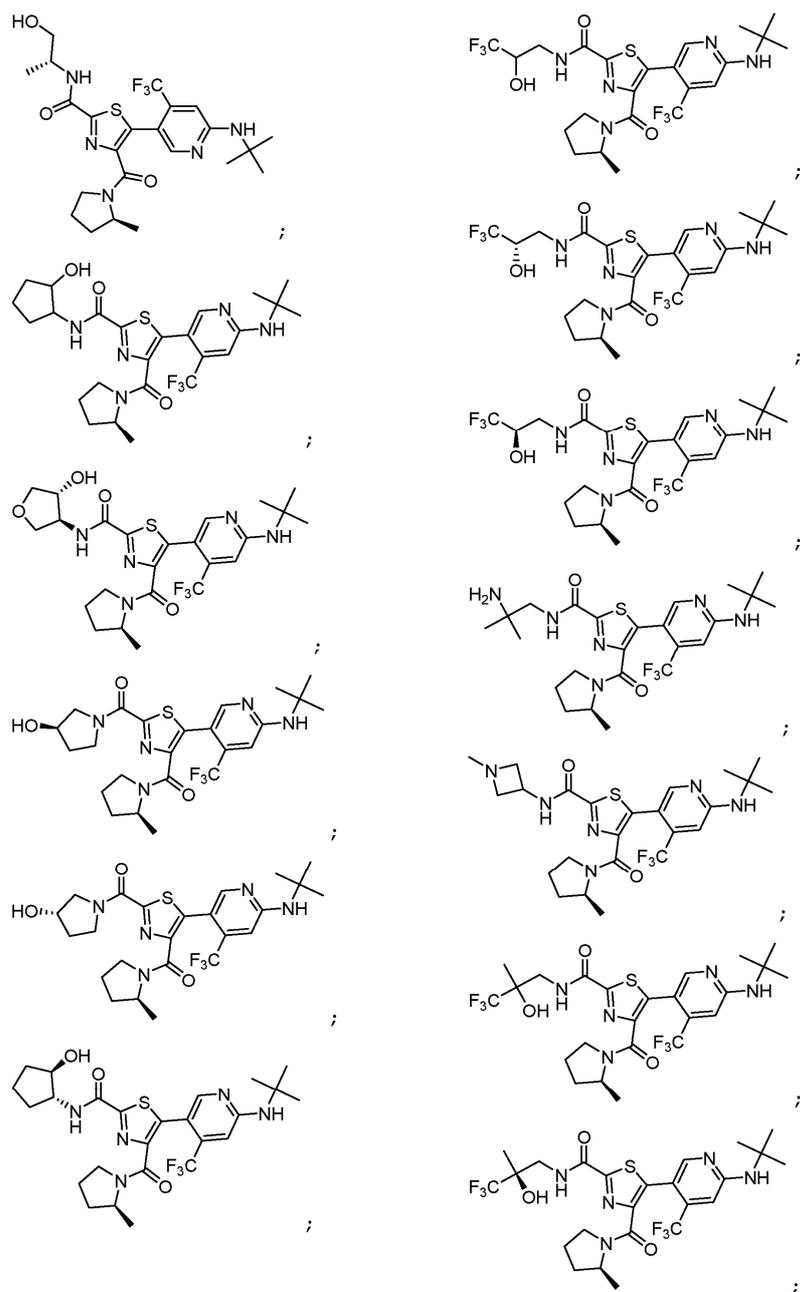


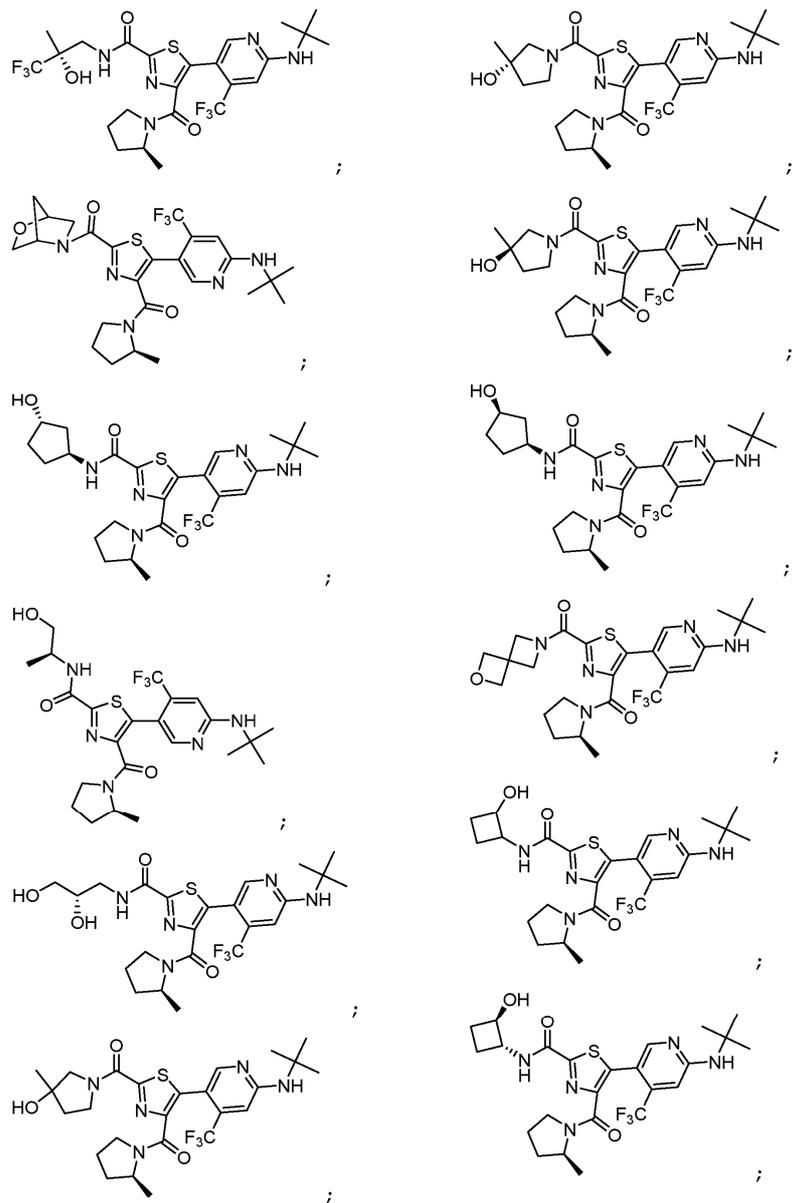


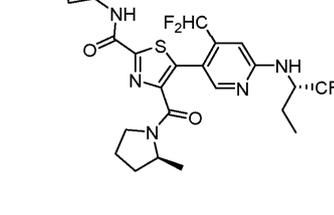
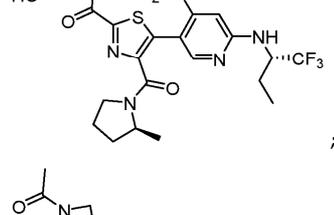
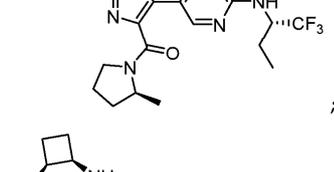
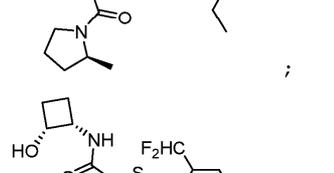
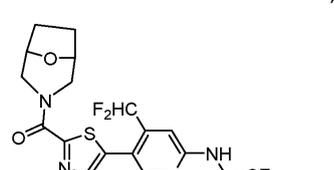
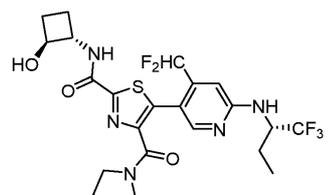
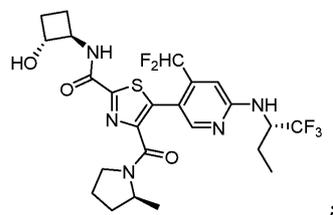
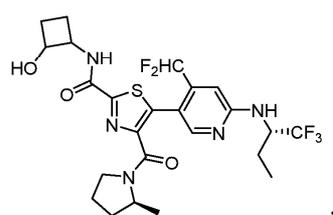
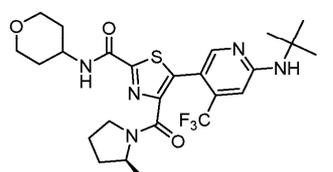
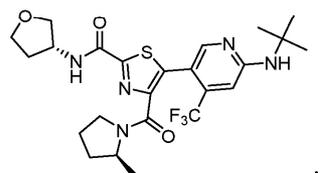
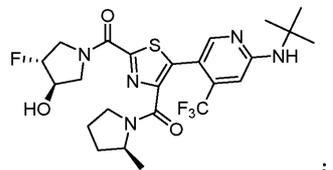
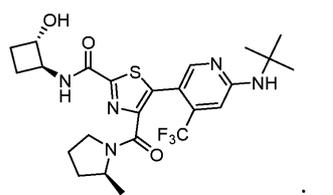


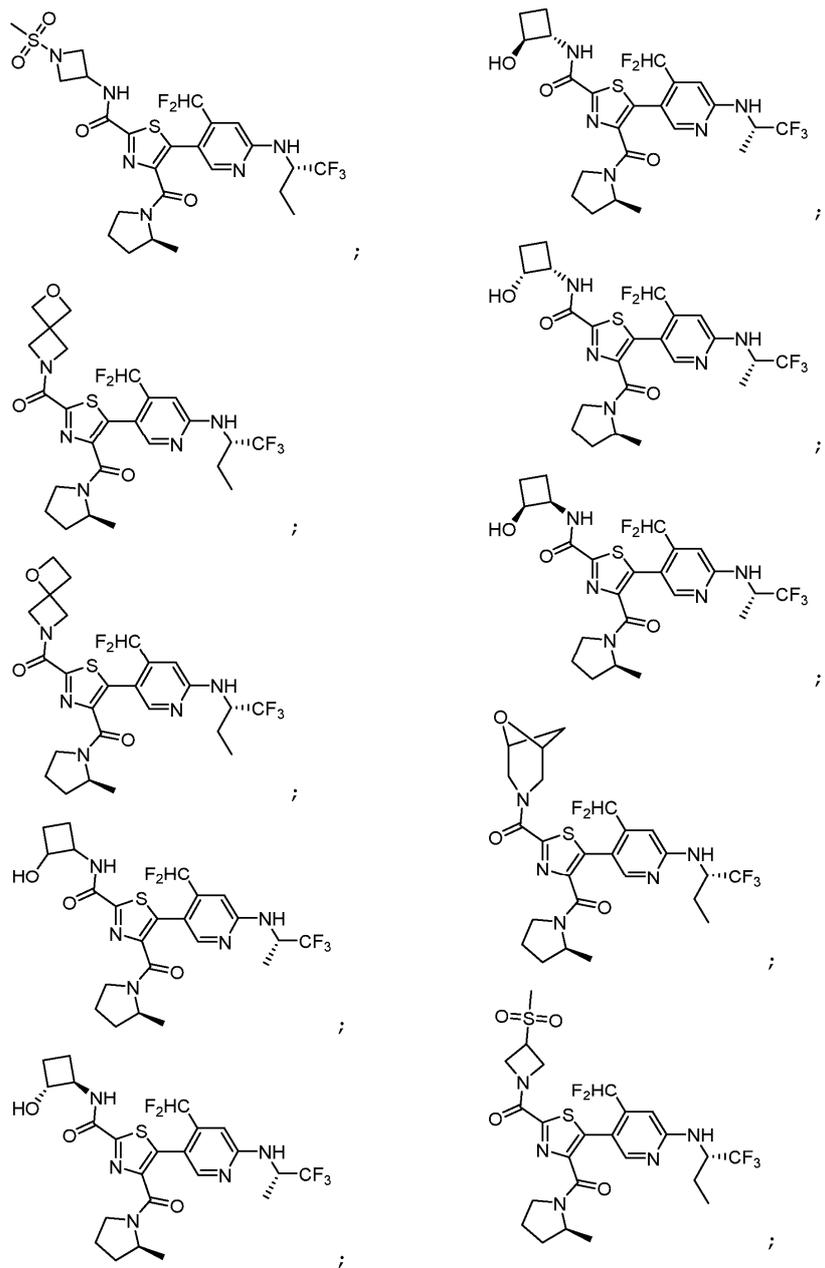


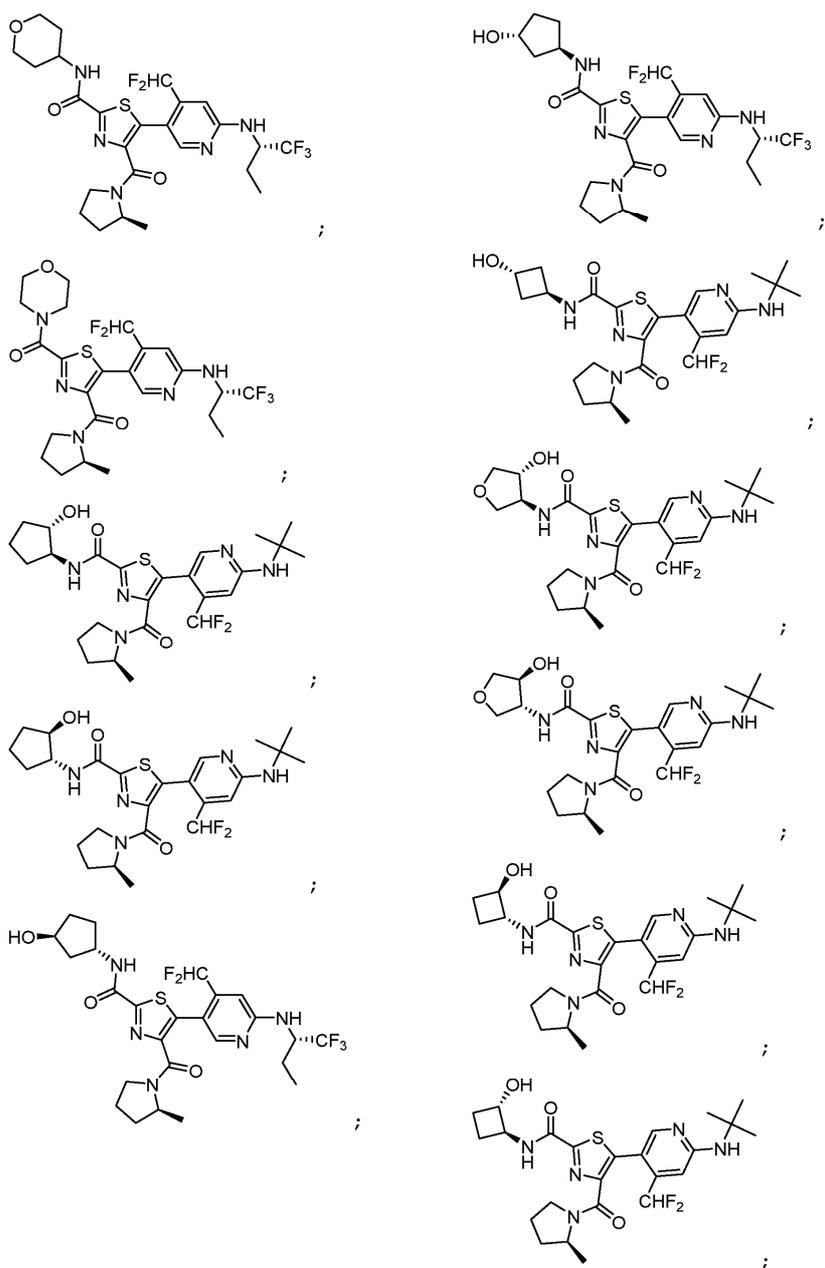


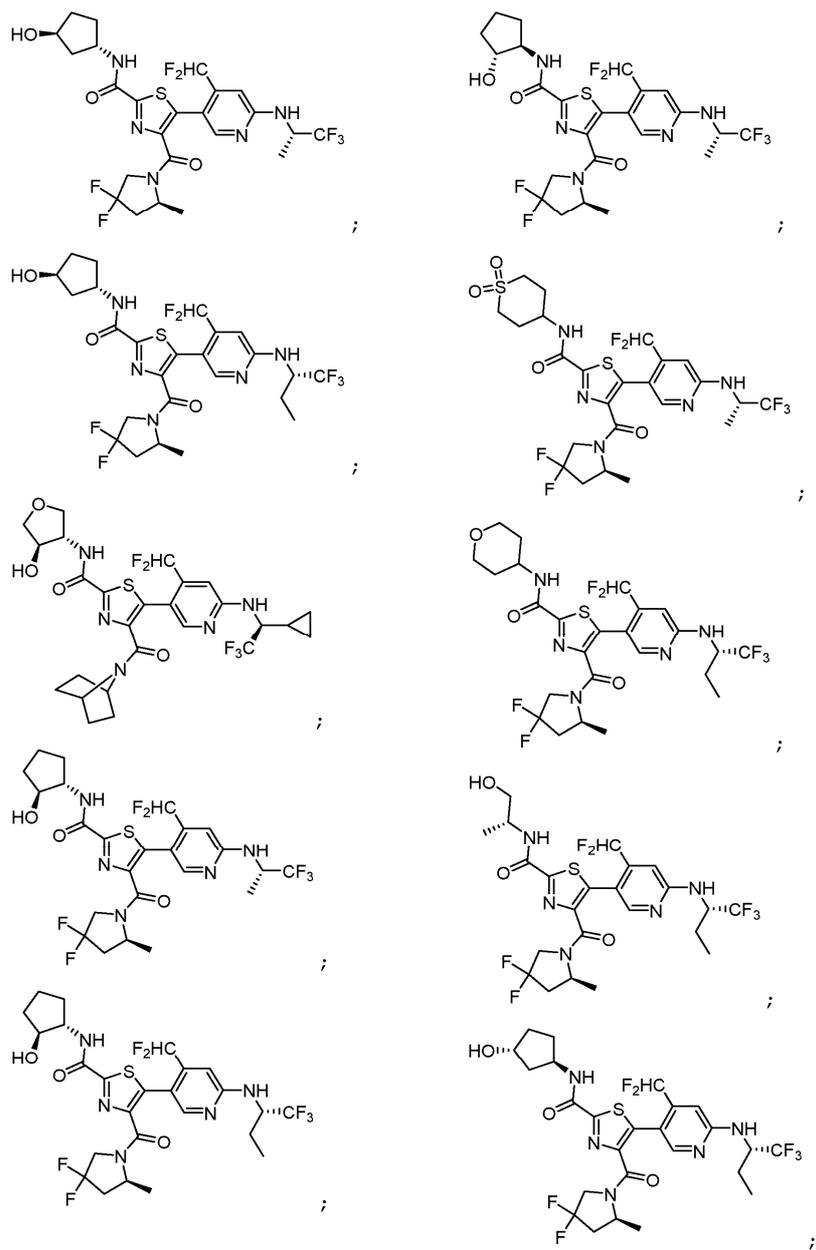


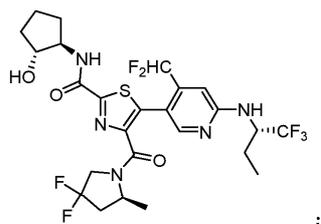




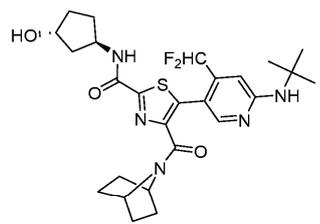




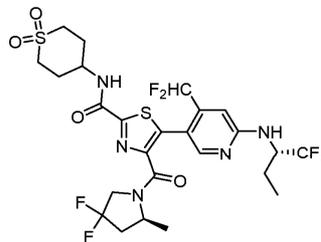




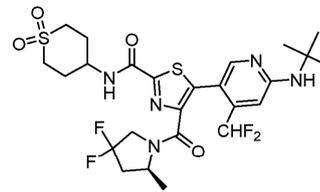
;



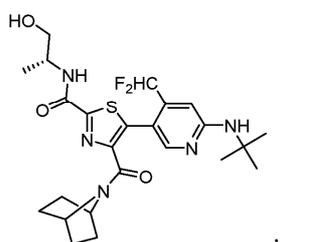
;



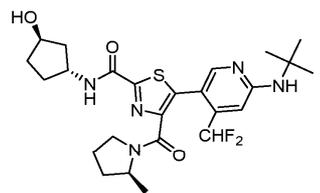
;



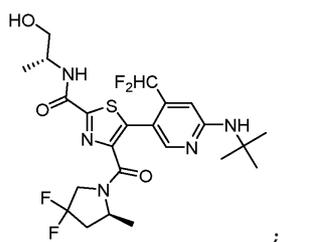
;



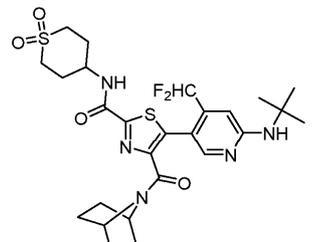
;



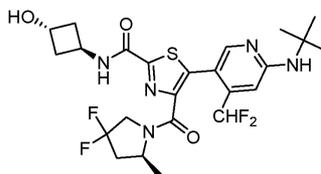
;



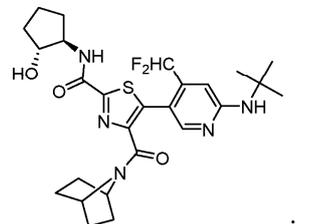
;



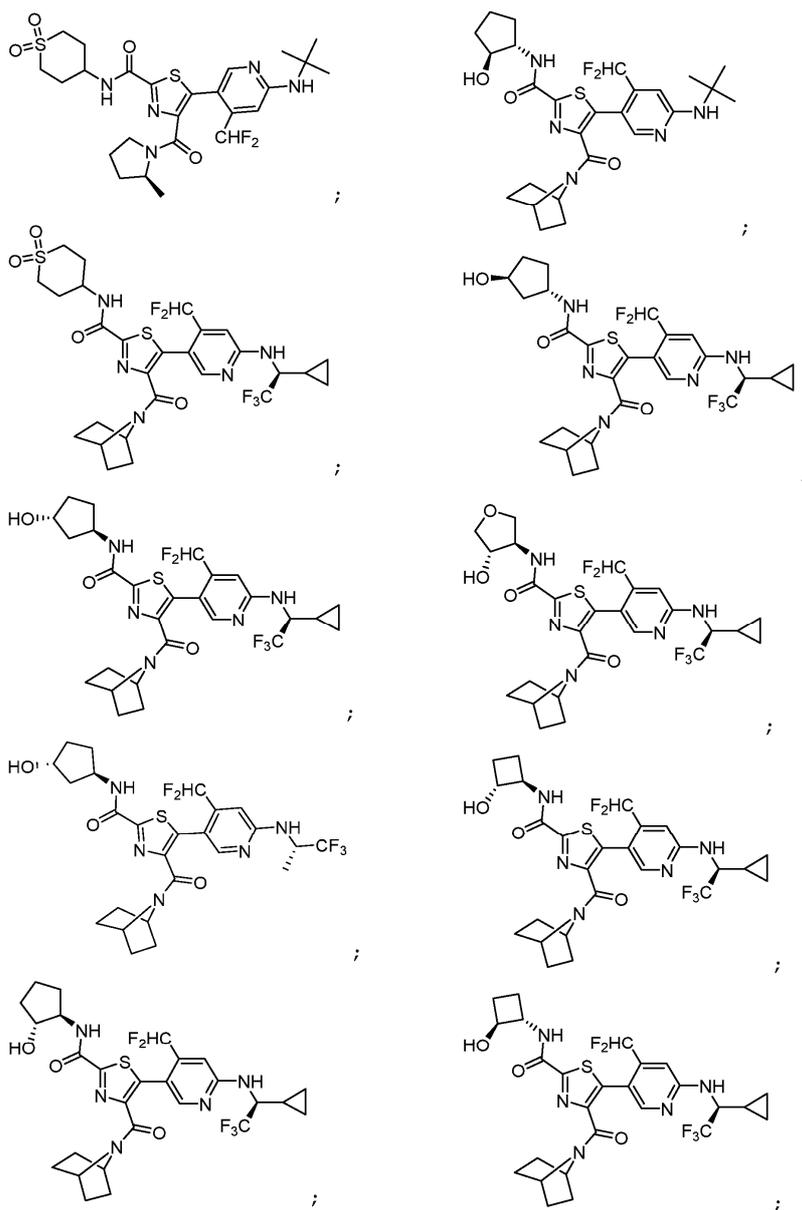
;

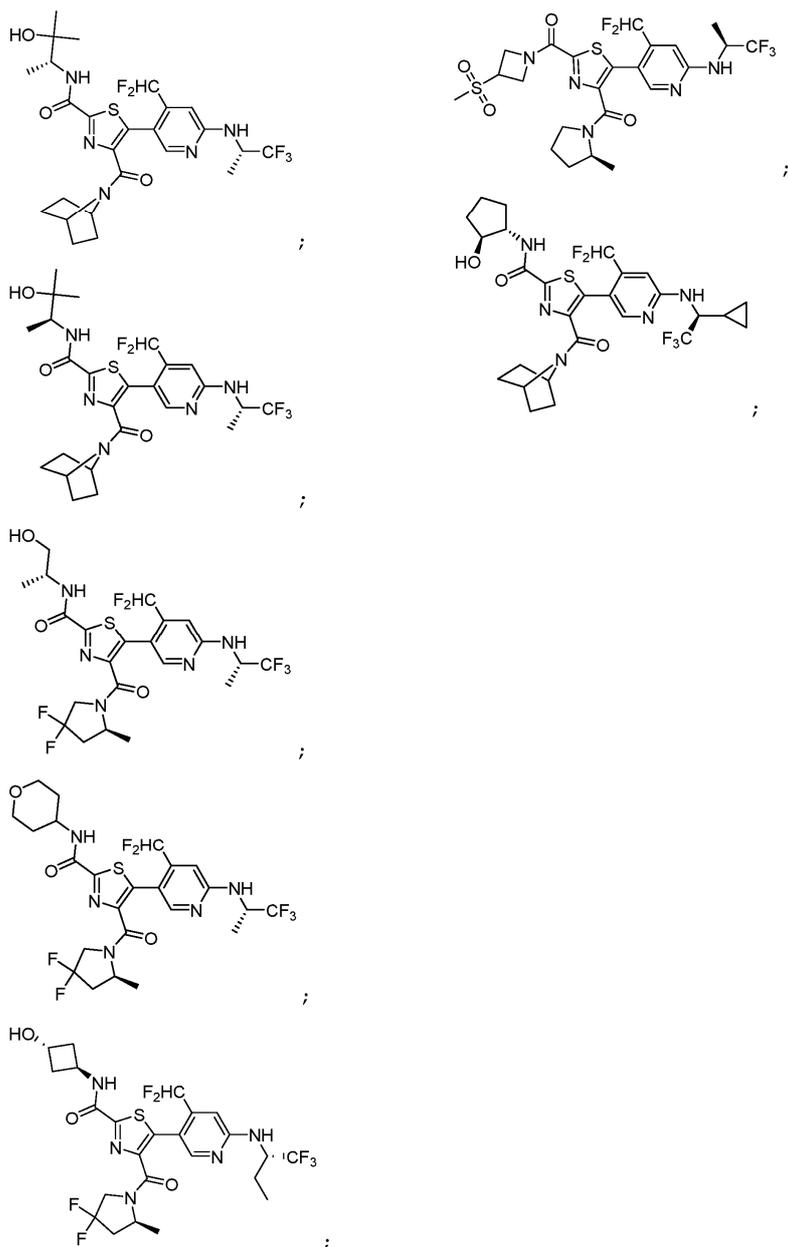


;



;





и его фармацевтически приемлемые соли.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

11. Способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения по п.1 и фармацевтически приемлемого носителя.

12. Способ лечения или облегчения RORγt-опосредованного воспалительного синдрома, расстройства или заболевания, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения по п.1.

13. Способ по п.12, в котором заболевание выбрано из группы, состоящей из воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита, псориаза, хронической обструктивной болезни легких, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, нейтрофильной астмы, устойчивой к стероидам астмы, рассеянного склероза и системной красной волчанки.

14. Способ по п.12, в котором заболевание выбрано из группы, состоящей из депрессии и метаболического синдрома.

15. Способ по п.13, в котором заболевание представляет собой псориаз.

16. Способ по п.13, в котором заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

17. Способ по п.13, в котором воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит.

18. Способ по п.13, в котором воспалительное заболевание кишечника представляет собой болезнь Крона.

19. Способ по п.13, в котором заболевание представляет собой рассеянный склероз.
20. Способ по п.13, в котором заболевание представляет собой нейтрофильную астму.
21. Способ по п.13, в котором заболевание представляет собой устойчивую к стероидам астму.
22. Способ по п.13, в котором заболевание представляет собой псориатический артрит.
23. Способ по п.13, в котором заболевание представляет собой анкилозирующий спондилит.
24. Способ по п.13, в котором заболевание представляет собой системную красную волчанку.
25. Способ по п.13, в котором заболевание представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких.
26. Способ по п.14, в котором заболевание представляет собой депрессию.
27. Способ по п.14, в котором заболевание представляет собой метаболический синдром.
28. Способ ингибирования продукции интерлейкина-17, включающий введение требующему этого субъекту эффективного количества соединения по п.1.

