

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190707 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.06.21(22) Дата подачи заявки
2019.09.18

(51) Int. Cl. C07D 417/14 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ О-ГЛИКОПРОТЕИН-2-АЦЕТАМИДО-2-ДЕОКСИ-3-D-ГЛЮКОПИРАНОЗИДАЗЫ

(31) 62/733,484; 62/750,000

(32) 2018.09.19; 2018.10.24

(33) US

(86) PCT/US2019/051661

(87) WO 2020/061150 2020.03.26

(71) Заявитель:
БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)

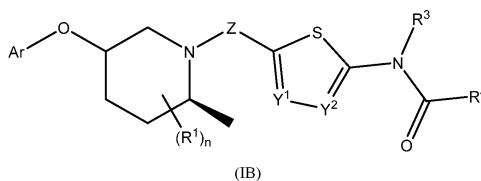
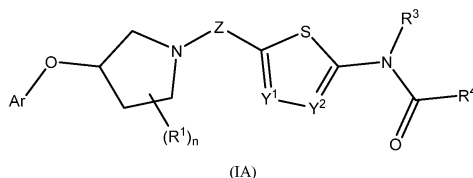
(72) Изобретатель:

Генунг Нейтан, Гукиан Кевин М.,
Весселс Джеффри, Чжан Лэй,
Джанатассио Райан, Линь Эдвард Инь
Шиан, Синь Чжили (US)

(74) Представитель:

Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.,
Гизатуллина Е.М., Гизатуллин Ш.Ф.,
Лебедев В.В., Парамонова К.В. (RU)

(57) В изобретении описаны соединения, представленные формулами (IA) или (IB)



или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтические композиции, содержащие то же самое, и способы их получения и использования. Переменные R^1 , R^3 , R^4 , Y^1 , Y^2 , Ar, Z и n такие, как определено в данном описании.

202190707

A1

A1

202190707

ИНГИБИТОРЫ О-ГЛИКОПРОТЕИН-2-АЦЕТАМИДО-2-ДЕОКСИ-3-D-ГЛЮКОПИРАНОЗИДАЗЫ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Эта заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/733484, поданной 19 сентября 2018 г.; и на патент США № 62/750000, поданной 24 октября 2018 г. Раскрытие или содержание обеих вышеупомянутых заявок в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Широкий спектр клеточных белков, как ядерных, так и цитоплазматических, посттрансляционно модифицируется путем добавления моносахарида 2-ацетамидо-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид (β-N-ацетилглюкозамина), который присоединяется через О-гликозидную связь. Этот моносахарид обычно называют О-связанным N-ацетилглюкозамином или O-GlcNAc. Фермент, ответственный за посттрансляционное связывание β-N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) со специфическими сериновыми и треониновыми остатками многочисленных нуклеоцитоплазматических белков, представляет собой O-GlcNAc трансферазу (OGTase). Второй фермент, известный как O-гликопротеин-2-ацетамидо-2-дезоксид-3-D-глюкопиранозид (OGA), удаляет эту посттрансляционную модификацию для высвобождения белков, превращая модификацию O-GlcNAc в динамический цикл, повторяющийся несколько раз в течение жизни белка.

[0003] Белки, модифицированные O-GlcNAc, регулируют широкий спектр жизненно важных клеточных функций, включая, например, транскрипцию, протеасомную деградацию и передачу клеточных сигналов. O-GlcNAc также обнаруживается во многих структурных белках, включая цитоскелетный белок «тау», который отвечает за стабилизацию ключевой клеточной сети микротрубочек, которая является существенной для распределения белков и питательных веществ внутри нейронов. Важно отметить, что тау-белок явно вовлечен в этиологию нескольких заболеваний, включая таупатии, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменцию и рак.

[0004] Хорошо известно, что болезнь Альцгеймера и ряд близких таупатий, включая прогрессирующий супрануклеарный паралич (ПСП) и боковой амиотрофический склероз (БАС), характеризуются, отчасти, развитием нейрофибриллярных клубков (NFT). Такие NFT представляют собой агрегаты спаренных спиральных филаментов (PHF-англ. paired helical filaments), которые состоят из атипичной формы тау-белка. У пациентов с БА тау-белок становится гиперфосфорилированным, тем самым нарушая его нормальные функции, образует PHF и, в конечном итоге, агрегирует с образованием NFT.

[0005] В мозге человека обнаружено шесть изоформ тау-белка. У пациентов с БА все шесть изоформ тау-белка обнаруживаются в NFT, и все сильно гиперфосфорилированы. Тау-белок в здоровой мозговой ткани содержит только 2 или 3 фосфатные группы, тогда как те, которые обнаруживаются в мозге пациентов с БА, содержат в среднем 8 фосфатных групп.

[0006] Недавно выяснилось, что увеличение уровней фосфорилирования приводит к снижению уровней O-GlcNAc и, наоборот, повышенные уровни O-GlcNAc коррелируют со снижением уровней фосфорилирования. Было показано, что снижение доступности глюкозы в головном мозге приводит к гиперфосфорилированию тау-белка. Постепенное нарушение транспорта и метаболизма глюкозы приводит к снижению уровней O-GlcNAc и гиперфосфорилированию тау-белка (и других белков). Соответственно,

ингибирование O-GlcNAcase, которое предотвращает гиперфосфорилирование тау-белка за счет предотвращения удаления O-GlcNAc из тау-белка, должно компенсировать возрастное нарушение метаболизма глюкозы в мозгу здоровых людей, а также пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера или родственными нейродегенеративными заболеваниями.

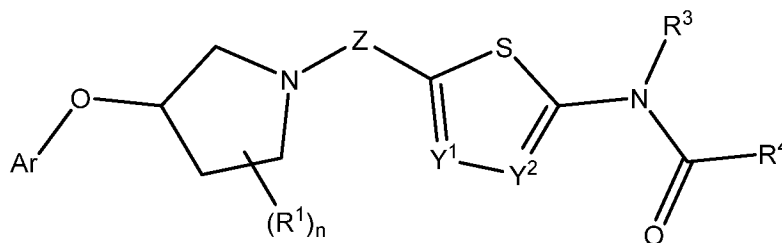
[0007] Однако основной проблемой при разработке ингибиторов для блокирования функции гликозидаз млекопитающих, включая O-GlcNAcase, является большое количество функционально связанных ферментов, присутствующих в тканях высших эукариот. Соответственно, использование неселективных ингибиторов при изучении физиологической роли одного конкретного фермента в клетках и организме затруднено, поскольку в результате сопутствующего ингибирования таких функционально связанных ферментов возникают сложные фенотипы. В случае β -N-ацетилглюкозаминидаз существующие соединения, которые блокируют функцию O-GlcNAcase, неспецифичны и эффективно ингибируют лизосомальные β -гексозаминидазы.

[0008] Принимая во внимание вышеупомянутую техническую проблему и учитывая потенциал регуляции O-GlcNAcase для лечения БА, таупатий и других неврологических заболеваний, остается необходимость в разработке эффективных и селективных ингибиторов O-GlcNAcase.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] В данном документе описаны соединения, которые можно использовать для лечения различных заболеваний, нарушений и медицинских состояний, включая, но не ограничиваясь ими, соединения, связанные с белками, которые модифицированы O-GlcNAcase.

[0010] В первом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено следующей структурной формулой:



(IA)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Ar представляет собой необязательно замещенный моноциклический арил или необязательно замещенный моноциклический гетероарил;

Y¹ и Y² каждый представляет собой CR^c или N, причем по крайней мере один из Y¹ или Y² представляет собой N;

Z представляет собой CR²R², C(=O), (CR²R²)₂, или CH₂C(=O);

R^c представляет собой –H, галоген, C₁-C₄алкил или C₁-C₄галогеналкил;

n равно 0 или целому числу от 1 до 8;

когда n отличается от 0, R¹, для каждого случая, независимо представляет собой галоген, C₁-C₄алкил, C₁-C₄галогеналкил или C₁-C₄алкокси;

R², для каждого случая, независимо представляет собой –H, галоген, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ галогеналкил, C₃-C₁₀ циклоалкил или C₃-C₁₀ галогенциклоалкил;

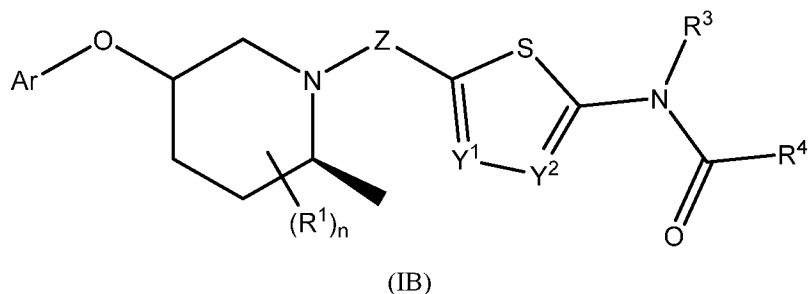
или, в качестве альтернативы, два R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₁₀ циклоалкил;

R³ представляет собой –H или C₁-C₄ алкил; и

R⁴ представляет собой –H, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄галогеналкил или C₃-C₆ циклоалкил;

или, в качестве альтернативы, R³ и R⁴, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют необязательно замещенный 5-7-членный гетероцикл.

[0011] В другом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено следующей структурной формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Ar представляет собой необязательно замещенный моноциклический арил или необязательно замещенный моноциклический гетероарил;

Y¹ и Y² каждый представляет собой CR^c или N, причем по крайней мере один из Y¹ или Y² представляет собой N;

Z представляет собой CR²R², C(=O), (CR²R²)₂, или CH₂C(=O);

R^c представляет собой –H, галоген, C₁-C₄алкил или C₁-C₄галогеналкил;

n равно 0 или целому числу от 1 до 7;

когда n отличается от 0, R¹, для каждого случая, независимо представляет собой галоген, C₁-C₄алкил, C₁-C₄галогеналкил или C₁-C₄алкокси;

R², для каждого случая, независимо представляет собой –H, галоген, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ галогеналкил, C₃-C₁₀ циклоалкил или C₃-C₁₀ галогенциклоалкил;

или, в качестве альтернативы, два R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₁₀ циклоалкил;

R³ представляет собой –H или C₁-C₄ алкил; и

R⁴ представляет собой –H, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄галогеналкил или C₃-C₆ циклоалкил;

или, в качестве альтернативы, R³ и R⁴, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют необязательно замещенный 5-7-членный гетероцикл.

[0012] Предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0013] Также предложен способ лечения субъекта с заболеванием или патологическим состоянием, выбранным из нейродегенеративного заболевания, таупатии, диабета, рака и стресса, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0014] Также предложен способ ингибирования O-GlcNAcase у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или

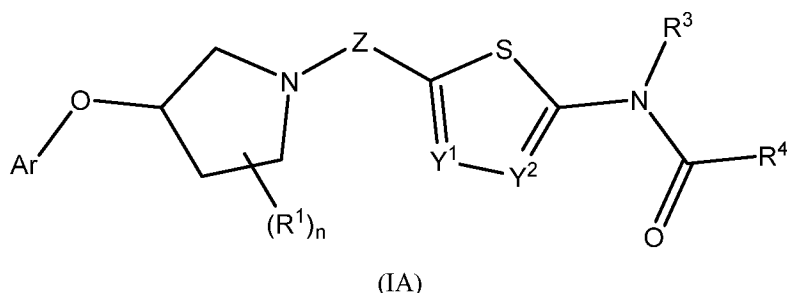
его фармацевтически приемлемой соли, или эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0015] Также предложен способ лечения заболевания или патологического состояния, характеризующегося гиперфосфорилированием тау-белка в головном мозге, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В одном варианте осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся гиперфосфорилированием тау-белка в головном мозге, представляет собой болезнь Альцгеймера.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

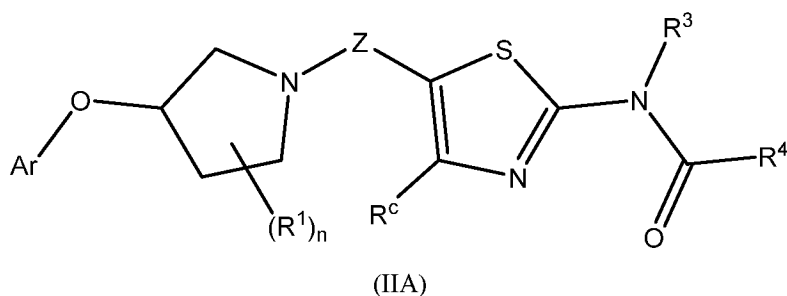
[0016] В данном документе описаны соединения, которые можно использовать для лечения различных заболеваний, нарушений и медицинских состояний, включая, но не ограничиваясь ими, соединения, связанные с белками, которые модифицированы O-GlcNAcase.

[0017] В первом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено следующей структурной формулой:



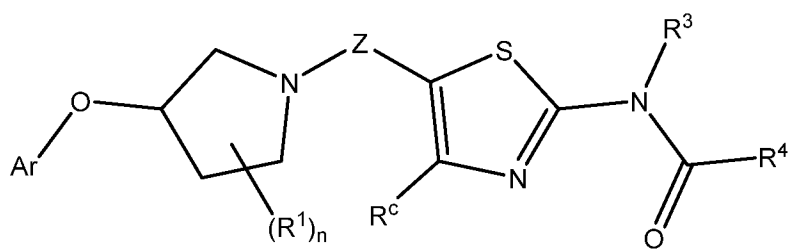
или его фармацевтически приемлемая соль, причем переменные являются такими, как определено выше в кратком описании соединения, представленного формулой (IA).

[0018] Во втором варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено следующей структурной формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль; причем R^1 представляет собой галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил или C_1 - C_4 алкокси; R^c представляет собой галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил; и n равно целому числу от 1 до 7; причем остальные переменные такие, как определено в первом варианте осуществления.

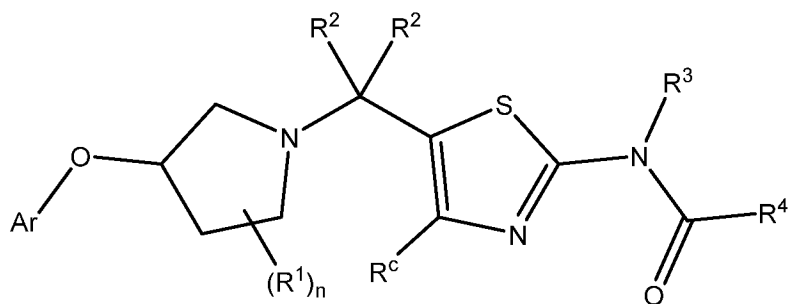
[0019] В третьем варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено следующей структурной формулой:



(IIA)

или его фармацевтически приемлемая соль; причем R^1 представляет собой галоген, C_1 - C_4 алкил; причем остальные переменные такие, как определено в первом варианте осуществления.

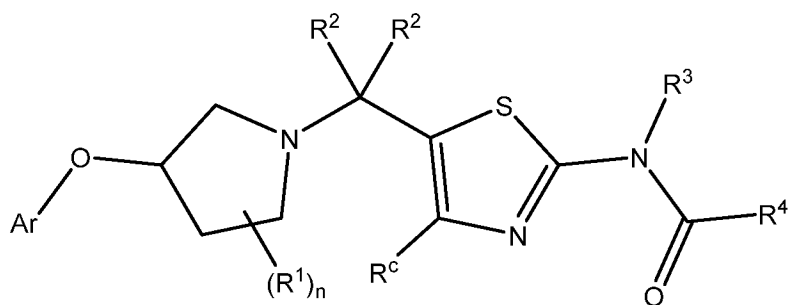
[0020] В четвертом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено следующей структурной формулой:



(IIIА)

или его фармацевтически приемлемая соль; причем R^2 для каждого случая, независимо представляет собой – H или C_1 - C_4 алкил; причем остальные переменные такие, как определено для переменных в первом, втором или третьем вариантах осуществления.

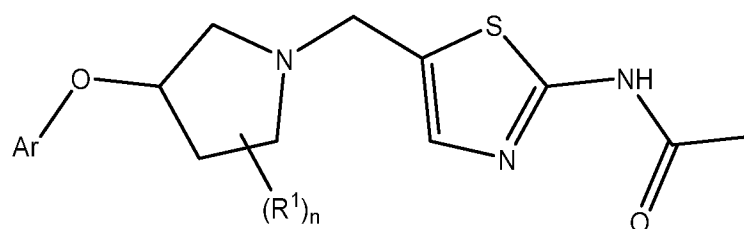
[0021] В пятом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено следующей структурной формулой:



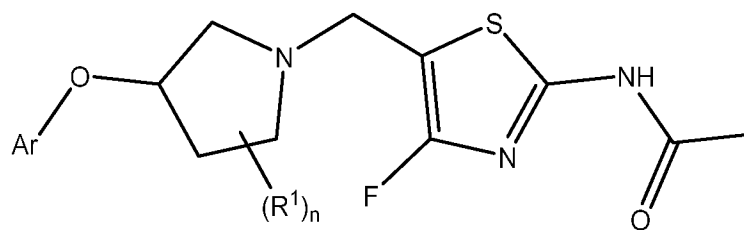
(IIIА)

или его фармацевтически приемлемая соль; причем R^2 для каждого случая, независимо представляет собой – H или C_1 - C_4 алкил; R^c представляет собой галоген или C_1 - C_4 алкил; и n представляет собой целое число от 1 до 7; причем остальные переменные такие, как определено в первом, втором, третьем или четвертом вариантах осуществления.

[0022] В шестом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено следующей структурной формулой:



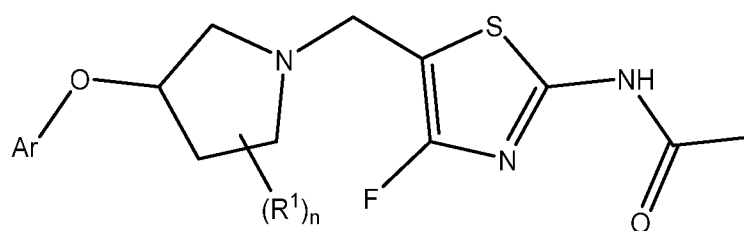
(IVA-1)



(IVA-2);

причем остальные переменные такие, как определено в первом, втором, третьем, четвертом или пятом вариантах осуществления.

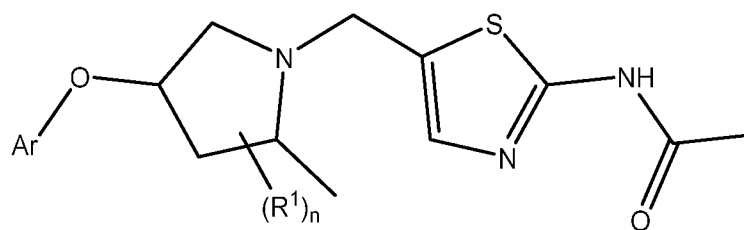
[0023] В седьмом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено одной из следующих структурных формул:



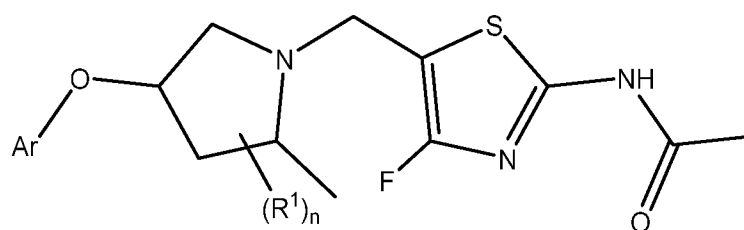
(IVA-2)

или его фармацевтически приемлемая соль; причем n представляет собой целое число от 1 до 7; причем остальные переменные такие, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом вариантах осуществления.

[0024] В восьмом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено одной из следующих структурных формул:



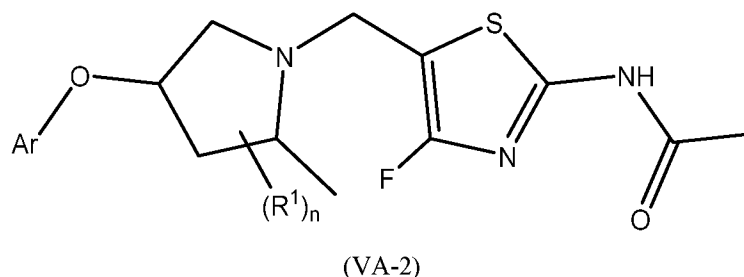
(VA-1)



(VA-2)

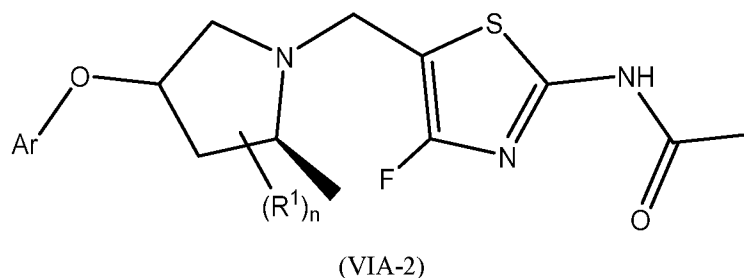
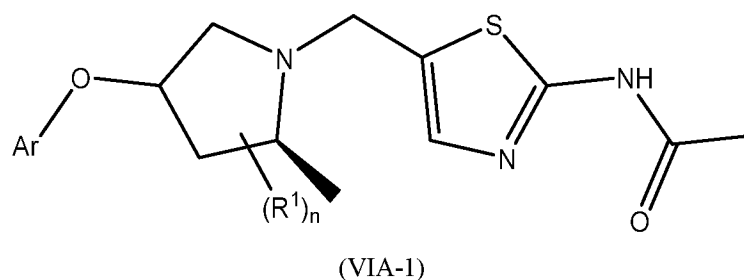
или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно 0 или целому числу от 1 до 7; и причем остальные переменные такие, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом или седьмом вариантах осуществления.

[0025] В девятом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено одной из следующих структурных формул:



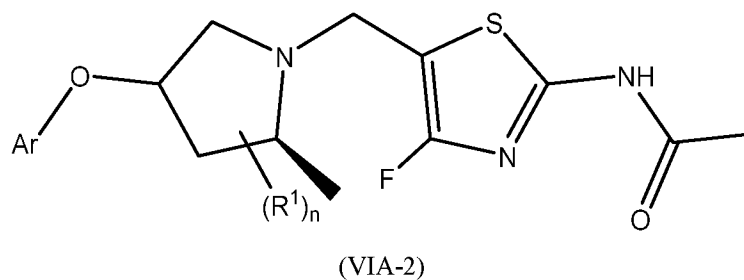
или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно 0 или целому числу от 1 до 6; и причем остальные переменные такие, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах осуществления.

[0026] В десятом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено одной из следующих структурных формул:



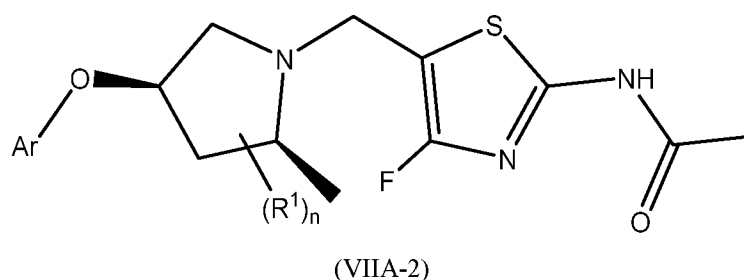
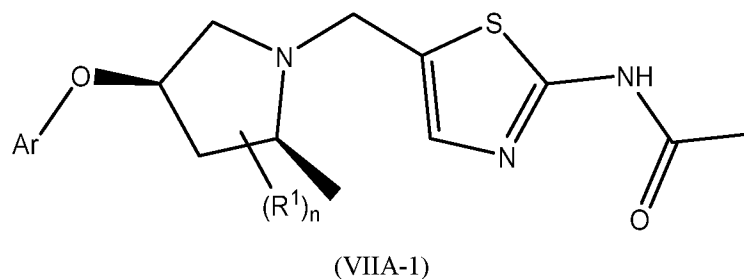
или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно 0 или целому числу от 1 до 3; и причем остальные переменные такие, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом или девятом вариантах осуществления.

[0027] В одиннадцатом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено следующей структурной формулой:



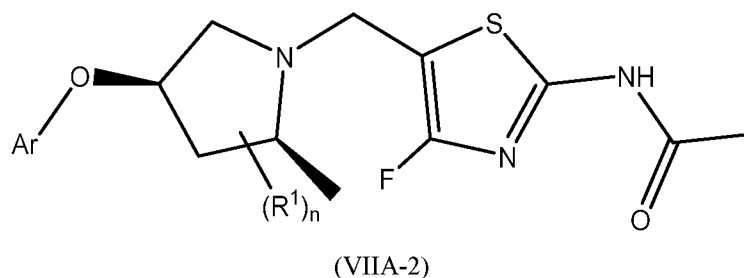
или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно 0 или целому числу от 1 до 3; и причем остальные переменные такие, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом вариантах осуществления.

[0028] В двенадцатом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено следующей структурной формулой:



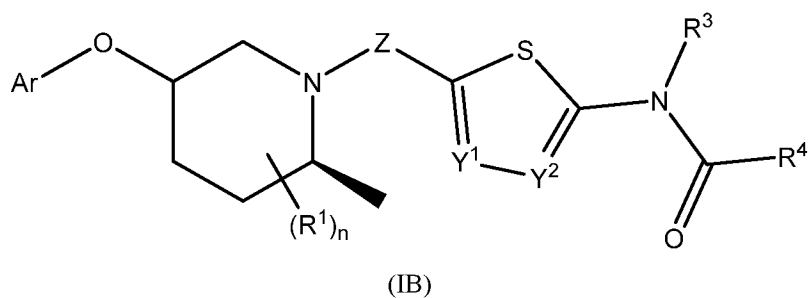
или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно 0, 1 или 2; и причем остальные переменные такие, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом или одиннадцатом вариантах осуществления.

[0029] В тринадцатом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено следующей структурной формулой:



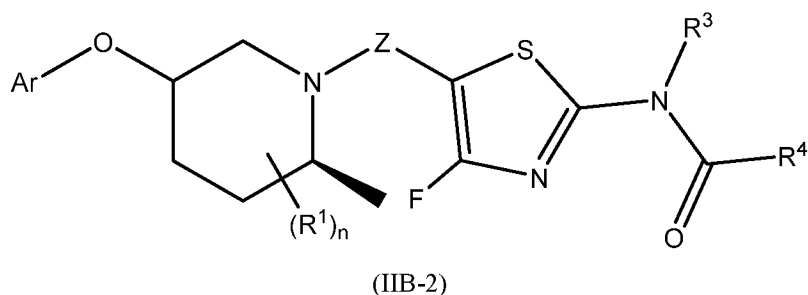
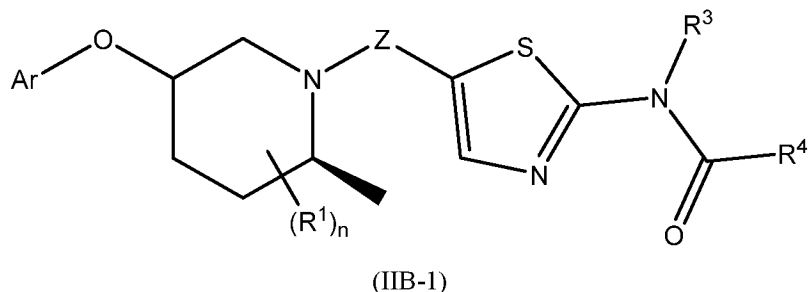
или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно 0, 1 или 2; и причем остальные переменные такие, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом или двенадцатом вариантах осуществления.

[0030] В четырнадцатом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено следующей структурной формулой:



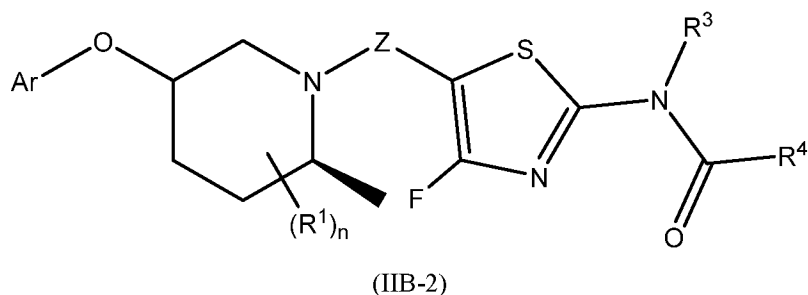
или его фармацевтически приемлемая соль; причем остальные переменные такие, как определено выше в краткой характеристике для соединения, представленного формулой (IB), или его фармацевтически приемлемой соли.

[0031] В пятнадцатом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено одной из следующих структурных формул:



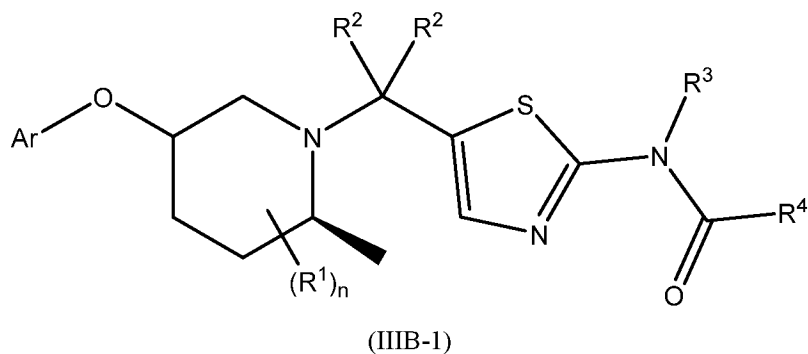
или его фармацевтически приемлемая соль; причем R^1 представляет собой галоген или C_1 - C_4 алкил; и причем остальные переменные такие, как определено в четырнадцатом варианте осуществления.

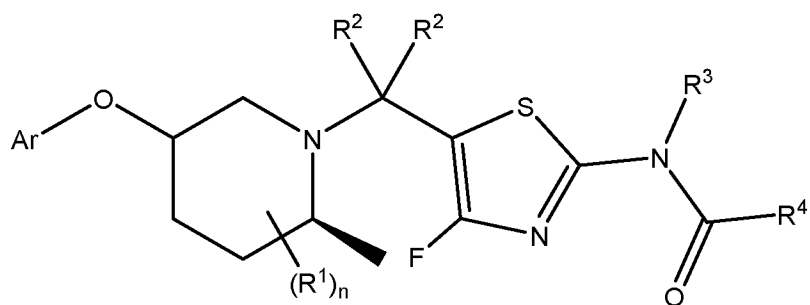
[0032] В шестнадцатом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено одной из следующих структурных формул:



или его фармацевтически приемлемая соль; причем R^1 представляет собой галоген или C_1 - C_4 алкил; и причем остальные переменные такие, как определено в четырнадцатом или пятнадцатом вариантах осуществления.

[0033] В семнадцатом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено одной из следующих структурных формул:

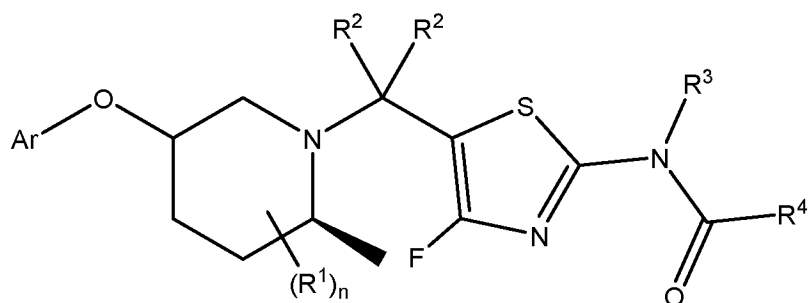




(IIIB-2)

или его фармацевтически приемлемая соль; причем R^2 для каждого случая, независимо представляет собой – Н или C_1 - C_4 алкил; причем n равно 0 или целому числу от 1 до 3; и при этом остальные переменные такие, как определено в четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом вариантах осуществления.

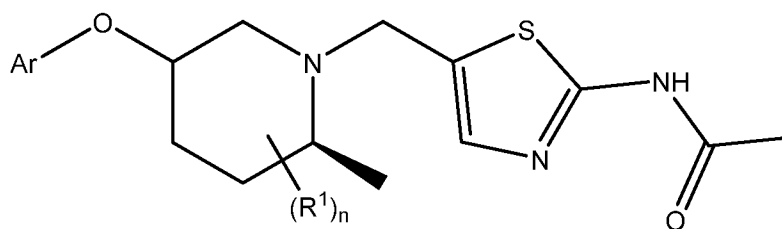
[0034] В восемнадцатом варианте осуществления соединения по данному изобретению представлено одной из следующих структурных формул:



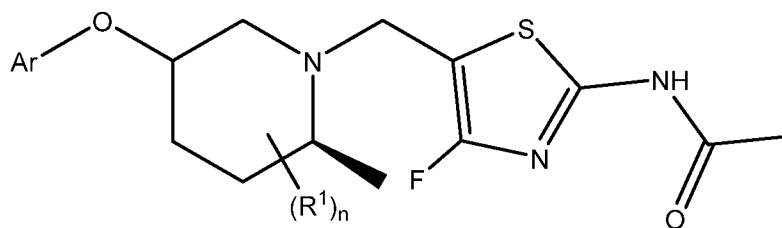
(IIIB-2)

или его фармацевтически приемлемая соль; причем R^2 , для каждого случая, независимо представляет собой – Н или C_1 - C_4 алкил; причем n равно 0 или целому числу от 1 до 3; и при этом остальные переменные такие, как определено в четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом или семнадцатом вариантах осуществления.

[0035] В девятнадцатом варианте осуществления соединения по данному изобретению представлено одной из следующих структурных формул:



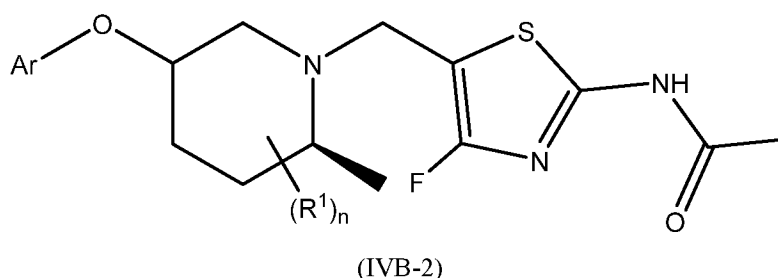
(IVB-1)



(IVB-2)

или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно 0, 1 или 2; и причем остальные переменные такие, как определено в четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом или восемнадцатом вариантах осуществления.

[0036] В двадцатом варианте осуществления соединение по данному изобретению представлено одной из следующих структурных формул:



или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно 0, 1 или 2; и причем остальные переменные такие, как определено в четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом или девятнадцатом вариантах осуществления.

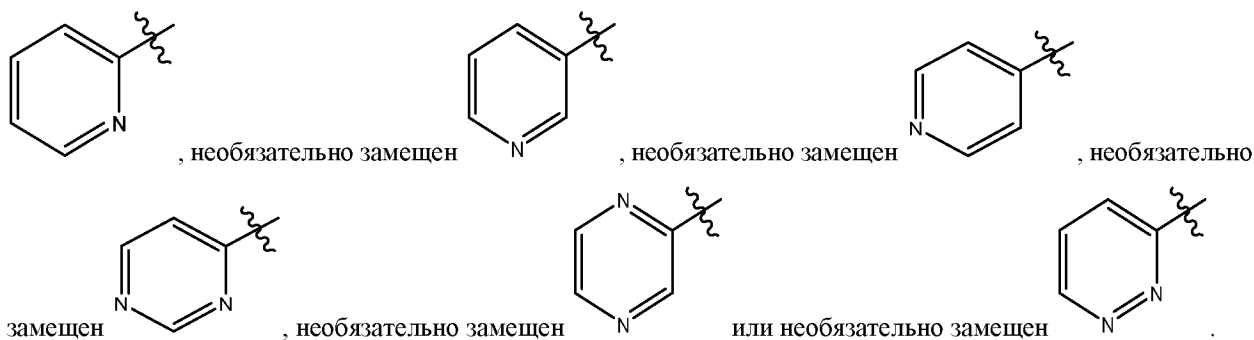
[0037] В двадцать первом варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым, седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым или двадцатым вариантами осуществления, Ag представляет собой необязательно замещенный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил.

[0038] В двадцать втором варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым, седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым или двадцатым вариантами осуществления, Ag представляет собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил, содержащий один или несколько атомов азота.

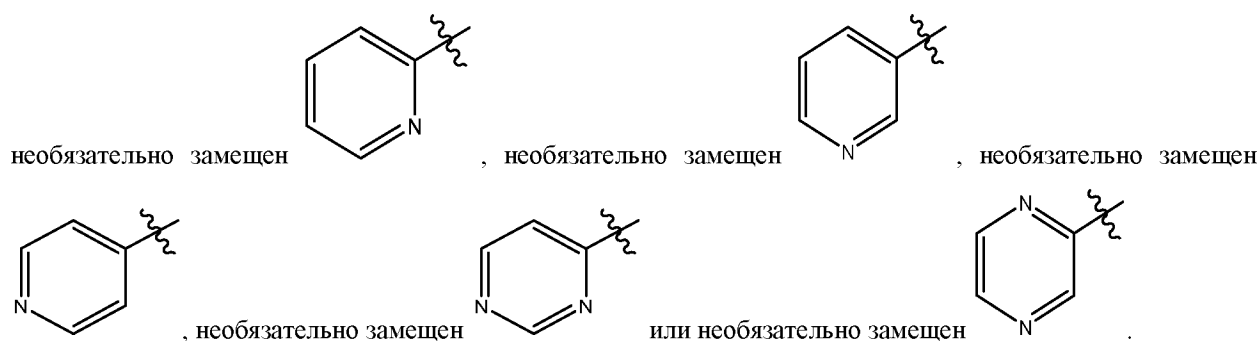
[0039] В двадцать третьем варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым, седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым или двадцать вторым вариантами осуществления, Ag представляет собой необязательно замещенный пиридинил, необязательно замещенный пиримидинил, необязательно замещенный пиразинил или необязательно замещенный пиридазинил.

[0040] В двадцать четвертом варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым, седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым или двадцать третьим вариантами осуществления, Ag представляет собой необязательно замещенный пиридинил, необязательно замещенный пиримидинил или необязательно замещенный пиразинил.

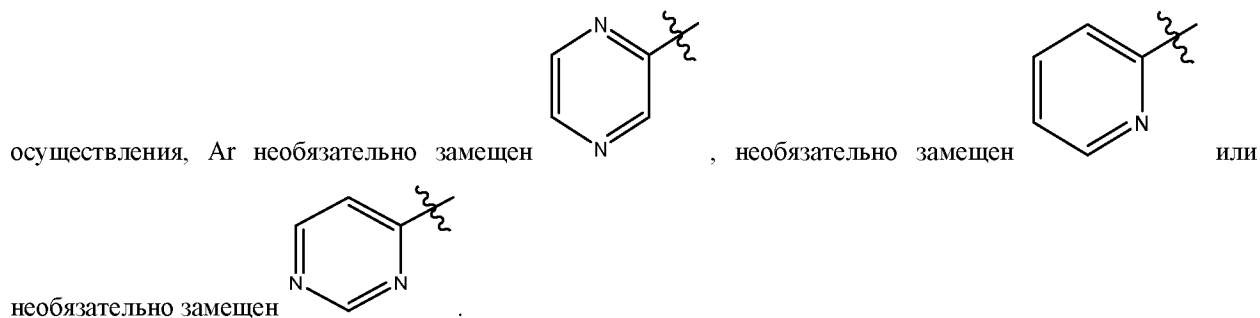
[0041] В двадцать пятом варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым, седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым, двадцать третьим или двадцать четвертым вариантами осуществления, Ag необязательно замещен



[0042] В двадцать шестом варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым, седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым, двадцать третьим, двадцать четвертым или двадцать пятым вариантами осуществления, Ar

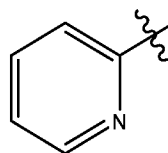


[0043] В двадцать седьмом варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым, седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым, двадцать третьим, двадцать четвертым, двадцать пятым или двадцать шестым вариантами осуществления, Ar

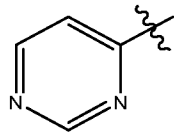


[0044] В двадцать восьмом варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым, седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым, двадцать третьим, двадцать четвертым, двадцать пятым, двадцать шестым или двадцать

седьмым вариантами осуществления, Ag необязательно замещен



или необязательно замещен



[0045] В двадцать девятом варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым, седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым, двадцать третьим, двадцать четвертым, двадцать пятым, двадцать шестым, двадцать седьмым, двадцать восьмым вариантами осуществления, Ag необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₃-C₆ циклоалкила, C₃-C₆ гетероалкила, галогенов, -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^y, -O(C=S)R^x, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x, -C(=O)R^x, фенила и моноциклического гетероарила;

причем

Заместитель C₁-C₄ алкильной группы на Ag необязательно замещен -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^x, -O(C=S)R^x, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x, -C(=O)R^y, C₃-C₆ циклоалкилом (необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, галогенметила, галогена, метокси и галометокси), моноциклическим гетероарилем (необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, галогенметила, галогена, метокси и галометокси) или фенилом (необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, галометила, галогена, метокси и галометокси);

заместитель C₃-C₆ циклоалкильной, C₃-C₆ гетероциклической, фенильной и моноциклической гетероарильной группы на Ag необязательно и независимо замещен C₁-C₄ алкилом, C₁-C₄ галогеналкилом, галогеном, -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^x, -O(C=S)R^y, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x или -C(=O)R^x;

Каждый R^x и каждый R^y независимо представляет собой -H, C₁-C₄ алкил или C₃-C₈ циклоалкил; причем C₁-C₄ алкил или C₃-C₈ циклоалкил представленный R^x или R^y, необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила или фенила (необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, галогенметила, галогена, метокси и галометокси);

R^z представляет собой -H, C₁-C₄ алкил, C₃-C₈ циклоалкил или C₃-C₈ гетероциклический; причем C₁-C₄ алкильная, C₃-C₈ циклоалкильная или C₃-C₈ гетероциклическая группа, представленная R^z,

необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из $-\text{CN}$, галогена, гидроксила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила и фенила (необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из $-\text{CH}_3$, галогенметила, галогена, метокси и галометокси); и

i равно 0, 1 или 2;

[0046] В тридцатом варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым, седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым, двадцать третьим, двадцать четвертым, двадцать пятым, двадцать шестым, двадцать седьмым, двадцать восьмым вариантами осуществления, Ar необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ гетероциклила, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^z$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^x$, $-\text{NR}^x\text{S}(\text{O})_i\text{R}^y$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^y$, $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{R}^x$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{S})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{S})\text{OR}^y$, $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^x$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^x$, фенила и моноциклического гетероарила;

причем

Заместитель $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкильной группы на Ar необязательно замещен $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^z$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^x$, $-\text{NR}^x\text{S}(\text{O})_i\text{R}^y$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^x$, $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{R}^x$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{S})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{S})\text{OR}^y$, $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^x$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^y$, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкилом (необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из $-\text{CH}_3$, галогенметила, галогена, метокси и галометокси), моноциклическим гетероариллом (необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из $-\text{CH}_3$, галогенметила, галогена, метокси и галометокси) или фенилом (необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из $-\text{CH}_3$, галометила, галогена, метокси и галометокси);

заместитель $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкильной, $\text{C}_3\text{-C}_6$ гетероциклильной, фенильной и моноциклической гетероарильной группы на Ar необязательно и независимо замещен $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкилом, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^z$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^x$, $-\text{NR}^x\text{S}(\text{O})_i\text{R}^y$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^x$, $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{S})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{S})\text{OR}^y$, $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^x$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^x$;

каждый R^x и каждый R^y независимо представляет собой $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил; причем $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил или $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил представленный R^x или R^y , необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила и фенила (необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из $-\text{CH}_3$, галогенметила, галогена, метокси и галометокси);

R^z представляет собой $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_8$ гетероциклил; причем $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкильная или $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкильная группа, представленная R^z , необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из $-\text{CN}$, галогена, гидроксила, $\text{C}_1\text{-C}_4$

алкила, C₁-C₄ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила и фенила (необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, галогенметила, галогена, метокси и галометокси); и i равно 0, 1 или 2;

[0047] В тридцать первом варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым, седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым, двадцать третьим, двадцать четвертым, двадцать пятым, двадцать шестым, двадцать седьмым, двадцать восьмым, двадцать девятым или тридцатым вариантами осуществления, Ag необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из необязательно замещенного C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, необязательно замещенного C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного C₃-C₆ гетероциклила, галогена, -CN, -OR^z, -NR^xR^y, -C(=O)NR^xR^y, -C(=S)NR^xR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -C(=O)R^x, -C(=O)OR^x, -NR^xC(=O)R^y, фенила и необязательно замещенного моноциклического гетероарила.

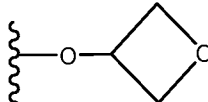
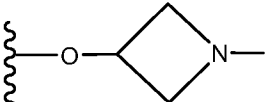
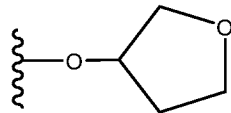
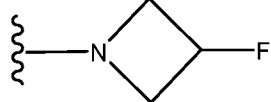
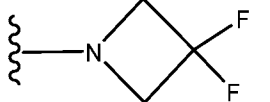
[0048] В тридцать втором варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым, седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым, двадцать третьим, двадцать четвертым, двадцать пятым, двадцать шестым, двадцать седьмым, двадцать восьмым, двадцать девятым, тридцатым или тридцать первым вариантами осуществления, Ag необязательно замещен группой с одной или несколькими группами, выбранными из C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₃-C₆ циклоалкила, галогена, -CN, -OR^z, -NR^xR^y, -C(=O)NR^xR^y, -C(=S)NR^xR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -C(=O)OR^x, -NR^xC(=O)R^y, фенила и необязательно замещенного моноциклического гетероарила.

[0049] В тридцать третьем варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым, седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым, двадцать третьим, двадцать четвертым, двадцать пятым, двадцать шестым, двадцать седьмым, двадцать восьмым, двадцать девятым, тридцатым или тридцать первым вариантами осуществления, Ag необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₃-C₆ циклоалкила, C₃-C₆ гетероциклила, галогена, -CN, -OR^z, -NR^xR^y, and -C(=O)R^x; причем каждая группа заместителей C₃-C₆ циклоалкила и C₃-C₆ гетероциклила на Ag необязательно замещена одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, C₁-4 алкила и C₁-4 алкокси; R^x и R^y каждый независимо представляют собой -H, C₁-C₄ алкил или C₃-C₆ циклоалкил, причем C₁-C₄ алкильная группа, представленная R^x и R^y необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁-4 алкокси; и R^z представляет собой H, C₁-C₄ алкил, C₃-C₈ циклоалкил или C₃-C₆ гетероциклил, причем C₁-C₄ алкил, C₃-C₈ циклоалкил и C₃-C₆ гетероциклил, представленные R^z каждый необязательно и независимо замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C₁-C₄ алкила и C₁-C₄ алкокси.

[0050] В тридцать четвертом варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым,

седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым, двадцать третьим, двадцать четвертым, двадцать пятым, двадцать шестым, двадцать седьмым, двадцать восьмым, двадцать девятым, тридцатым, тридцать первым, тридцать вторым или тридцать третьим вариантами осуществления, Ag необязательно замещен группой с одной или несколькими группами, выбранными из C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, галогена, -CN, and -OR^z; причем R^z представляет собой C₁-C₄ алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами галогена.

[0051] В тридцать пятом варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым, седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым, двадцать третьим, двадцать четвертым, двадцать пятым, двадцать шестым, двадцать седьмым, двадцать восьмым, двадцать девятым, тридцатым, тридцать первым, тридцать вторым или тридцать третьим вариантами реализации, Ag необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -F, -Cl, -CN, -OCH₃, -OCHF₂, -OC₂H₅, -OCH₂CF₃, -O(CH₂)₂(O)CH₃, -OCH(CH₃)₂, -O(3-

метоксициклобутила), -О-циклобутила, -О-циклопентила, , , , -COCH₃, -N(H)CH₃, -N(CH₃)C₂H₅, -N(H)циклобутила, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₂(O)CH₃), -OH, азетидинила, , , оксетанила, пирролидинила, морфолинила, 4-метилпиперазинила и пиперазинила.

[0052] В тридцать шестом варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым, седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым, двадцать третьим, двадцать четвертым, двадцать пятым, двадцать шестым, двадцать седьмым, двадцать восьмым, двадцать девятым, тридцатым, тридцать первым, тридцать вторым, тридцать третьим, тридцать четвертым или тридцать пятым вариантами осуществления, Ag необязательно замещен одним с одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -F, -Cl, -CN, -OCH₃, -O(CH₂)₂(O)CH₃ и -OCHF₂.

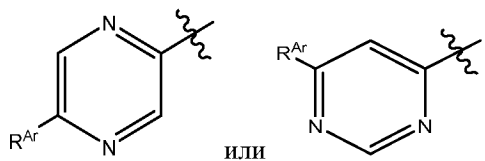
[0053] В тридцать седьмом варианте осуществления в соединении или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению в соответствии с первым, вторым, третьим, четвертым, пятым, шестым, седьмым, восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым, двадцать третьим, двадцать четвертым, двадцать пятым, двадцать шестым, двадцать седьмым, двадцать восьмым, двадцать девятым, тридцатым, тридцать первым, тридцать вторым, тридцать третьим, тридцать четвертым или тридцать пятым вариантами осуществления, Ag необязательно замещен

[0054] В тридцать восьмом варианте осуществления в соединении по изобретению в соответствии с восьмым, девятым, десятым, одиннадцатым, двенадцатым, тринадцатым, четырнадцатым, пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым, двадцать третьим, двадцать четвертым, двадцать пятым, двадцать шестым, двадцать седьмым, двадцать восьмым, двадцать девятым, тридцатым, тридцать первым, тридцать вторым, тридцать третьим, тридцать четвертым, тридцать пятым, тридцать шестым или тридцать седьмым вариантами осуществления n равно 0.

CC(=O)Nc1nc(CCN2[C@H](C)[C@@H](OC3=CC=CC=C3)CC2)c(s1)CC(=O)Nc1nc(F)c2c(s1)CN(C2)C[C@H](C)[C@@H](OAr)C3

Chemical structures of pyridine and pyrimidine, both with wavy lines indicating attachment points.

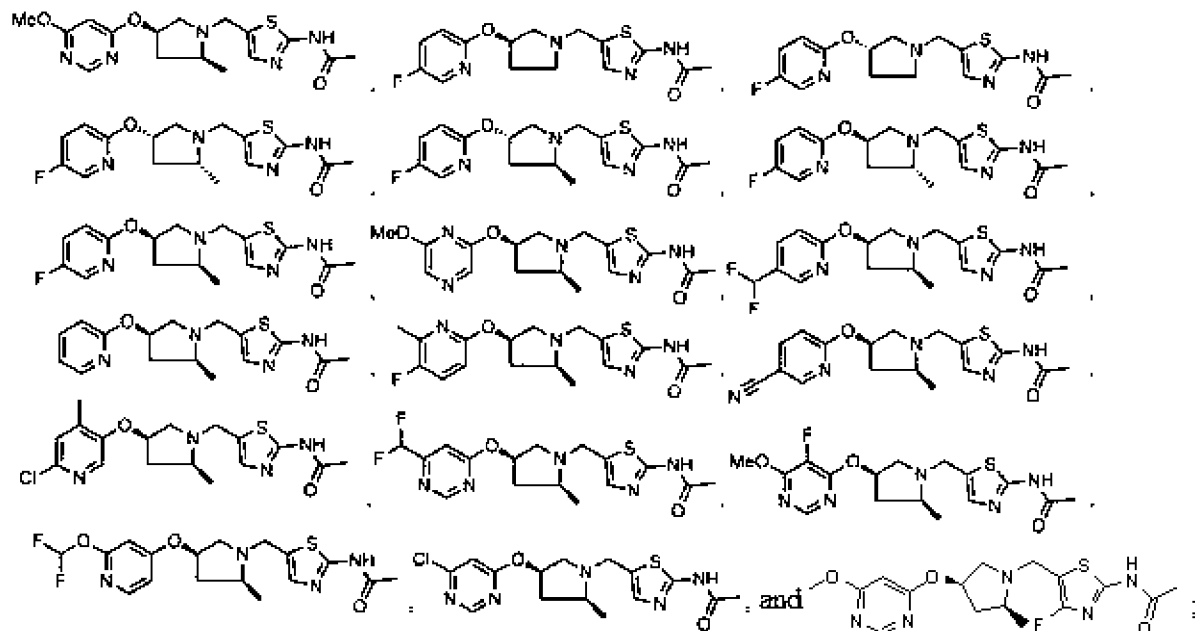
[0056] В сороковом варианте осуществления в соединении по данному изобретению в соответствии с тридцатым вариантом осуществления, Ag представлен следующей формулой:



17

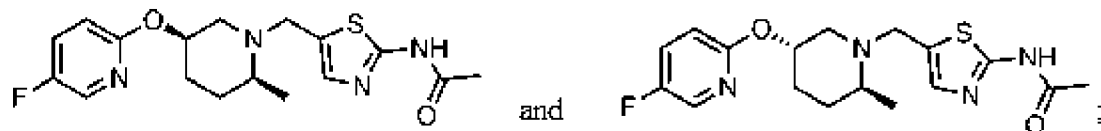
[0057] В сорок первом варианте осуществления в соединении в соответствии с тридцать девятым или сороковым вариантами осуществления, R^{Ar} представляет собой C_1 - C_4 алкил или $-OR^Z$; R^Z представляет собой H или C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси; а остальные переменные такие, как определено в тридцать девятом или сороковом вариантах осуществления.

[0058] В одном из вариантов осуществления соединения по данному изобретению выбрано из:



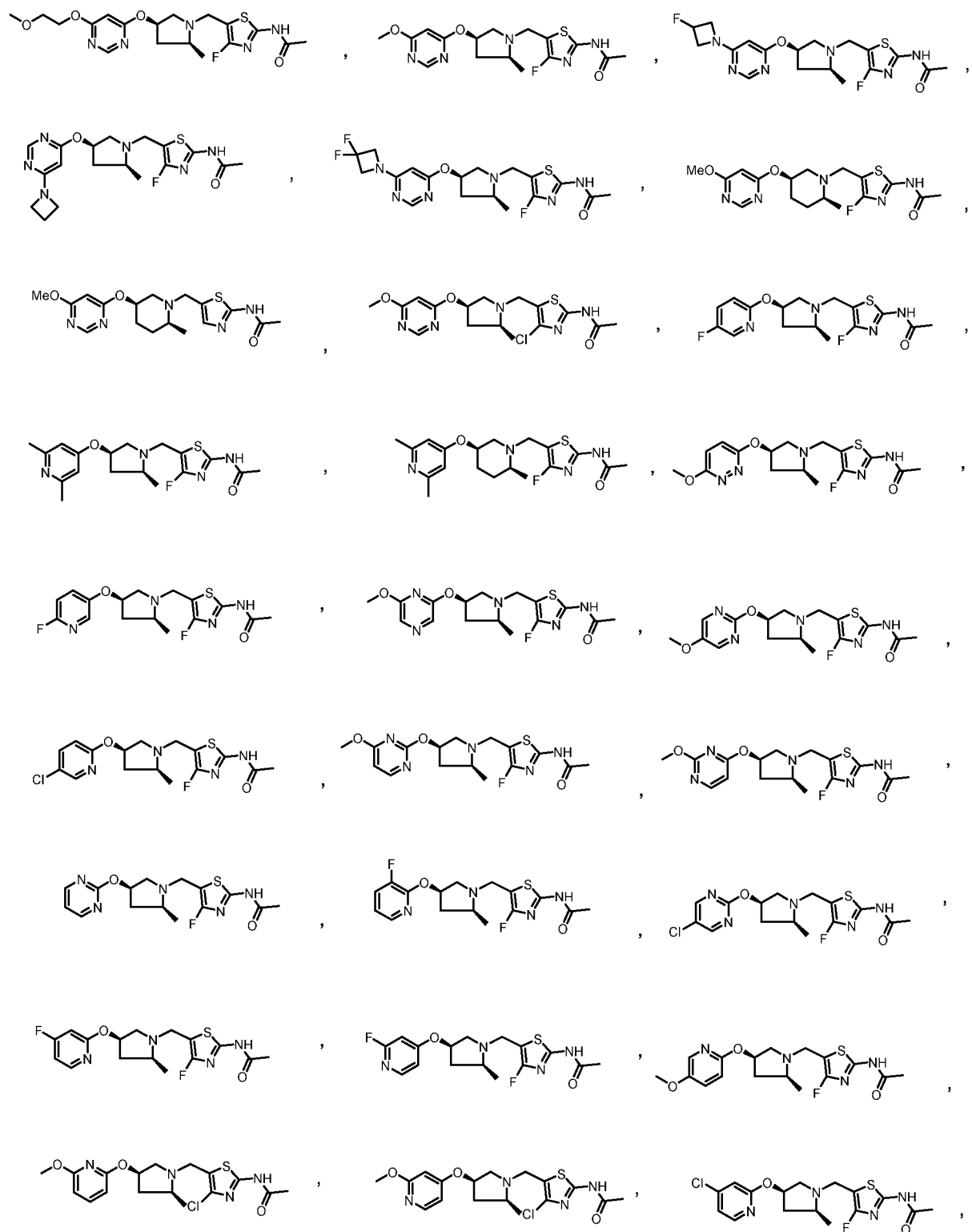
или его фармацевтически приемлемая соль.

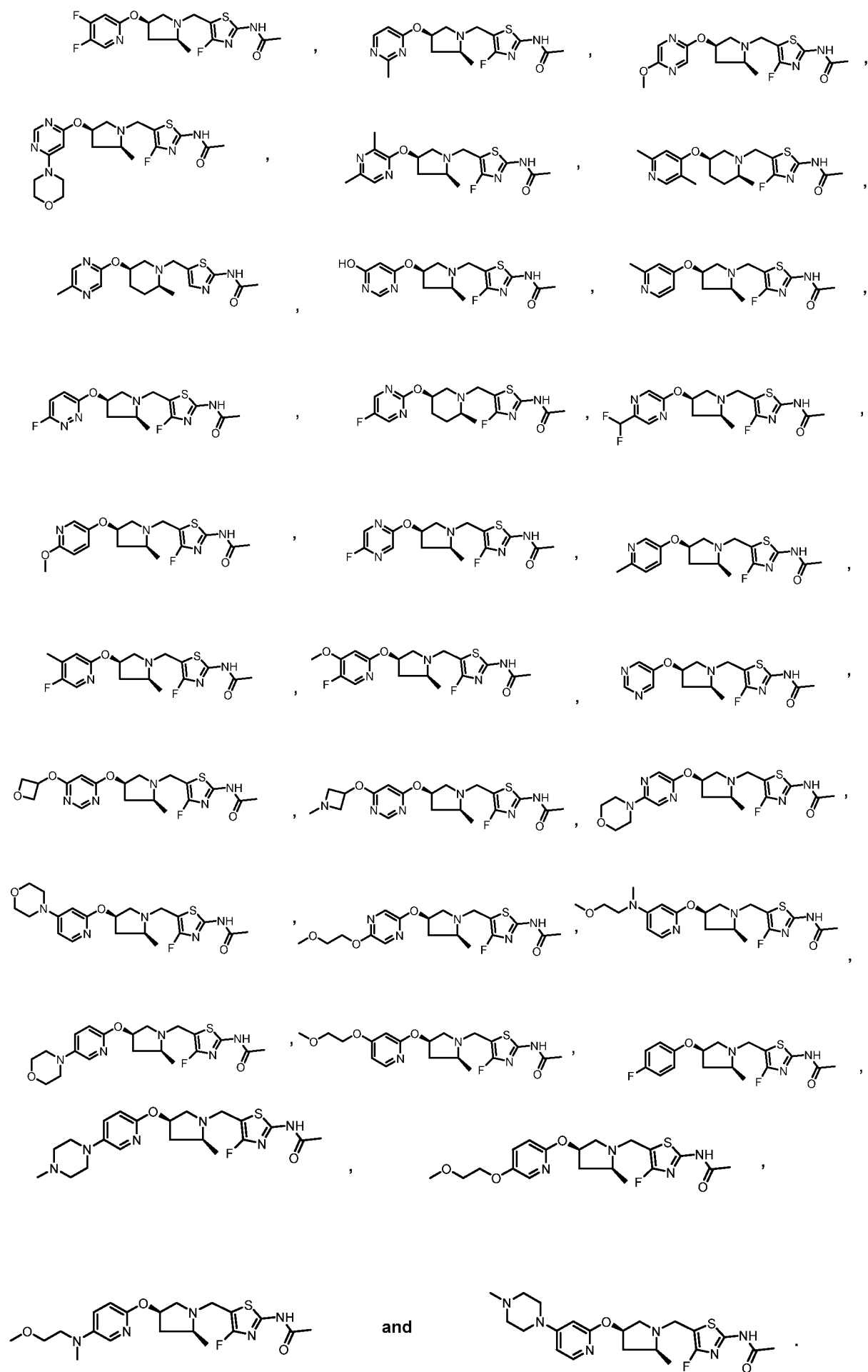
[0059] В другом варианте осуществления соединения по данному изобретению выбрано из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

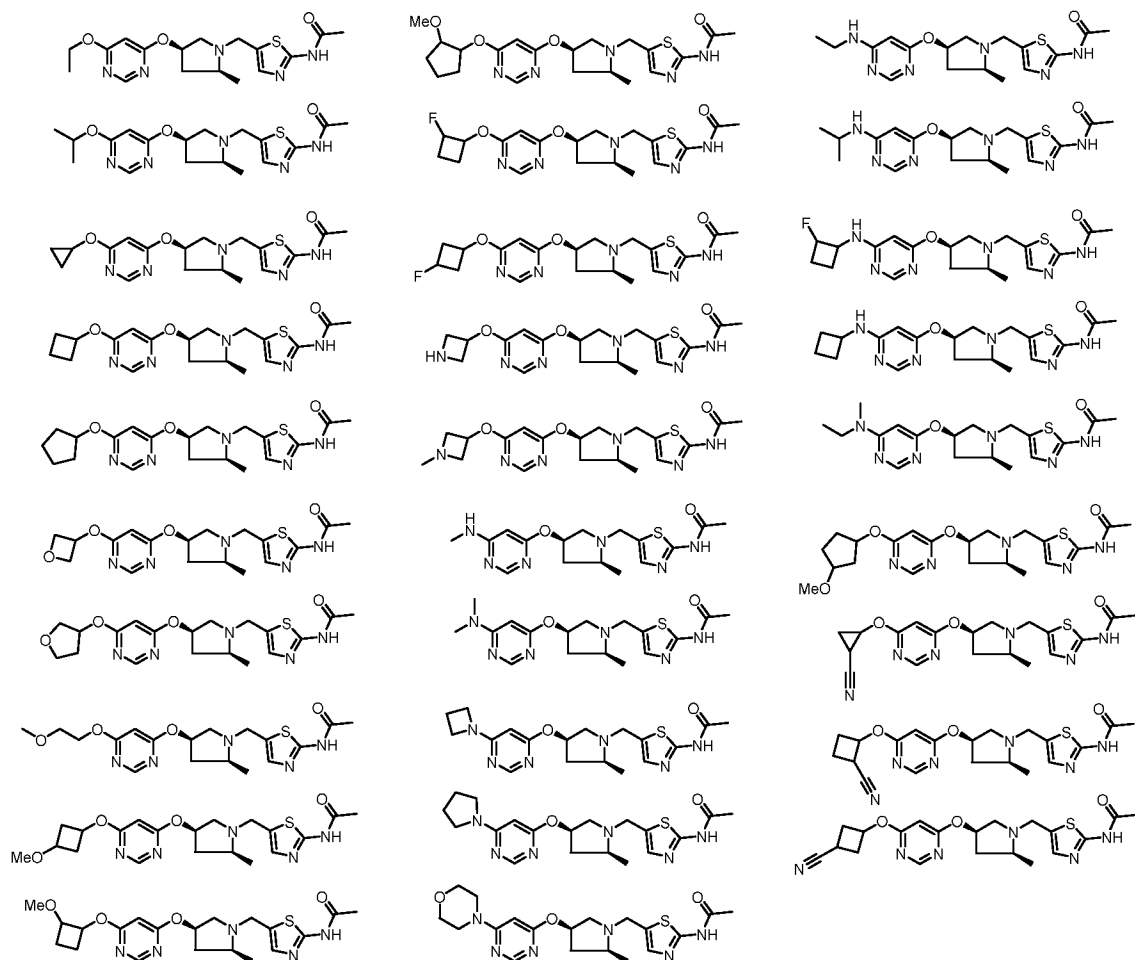
[0060] В другом варианте осуществления соединения по данному изобретению выбрано из:





[0061] В другом варианте осуществления соединения по данному изобретению выбрано из соединений, описанных в примерах в данном документе.

[0062] В еще одном варианте осуществления соединения по изобретению выбрано из следующего:



[0063] В одном варианте осуществления соединения по изобретению, такое как соединения в соответствии с первым или четырнадцатым вариантами осуществления, выбрано из следующих соединений:

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((5-фторпиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,5*S*)-5-((5-фторпиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(5-((3-((5-фторпиримидин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(5-((3-((5-фторпиримидин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*R*,4*S*)-4-((5-фторпиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*S*)-4-((5-фторпиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*R*,4*R*)-4-((5-фторпиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фторпиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-(дифторметил)пиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-(пиримидин-2-илокси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фтор-6-метилпиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-цианопиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

[illegible]

[illegible]

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-фторпиридин-3-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*R*,4*S*)-2-метил-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-(пиримидин-5-илокси) пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-((1*r*,3*R*)-3-метоксициклобутокси)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-циклобутоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-(оксетан-3-илокси)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-этоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-изопропоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((2,6-диметилпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-морфолинопиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(этил(метил)амино) пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(азетидин-1-ил) пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(циклобутиламино)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(этиламино)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(изопропиламино)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-(метиламино)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(циклопентилокси)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-(оксетан-3-илокси)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((5-морфолинопиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((4-морфолинопиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-(2-метоксиэтокси)пиразин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((5-морфолинопиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((4-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-(4-фторфеноксид)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-((2-метоксиэтил)(метил)амино)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил-4,5,6-¹³C₃)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(метокси-*d*₃)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(метокси-*d*₃)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид-2,2,2-*d*₃;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид-2,2,2-*d*₃;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил-*d*)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил-*d*)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил-*d*₂)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил-*d*₂)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил-4-*d*)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил-4-*d*)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*S*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил-4-*d*)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил-4-*d*)метил)тиазол-2-ил)ацетамид; и

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*S*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил-4-*d*)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[0064] В другом варианте осуществления соединение по изобретению, такое как соединение в соответствии с первым или четырнадцатым вариантами осуществления, выбрано из следующих:

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(3-фторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,5*S*)-5-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-ацетилпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-фторпиридин-3-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-(пиримидин-5-илокси) пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-(оксетан-3-илокси) пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((5-морфолинопиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((4-морфолинопиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-(2-метоксизтокси) пиразин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((5-морфолинопиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((4-(2-метоксизтокси) пиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-(4-фторфеноксид)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-(2-метоксизтокси) пиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-((2-метоксиэтил) (метил) амино)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил) ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил-4-*d*)метил)тиазол-2-ил)ацетамид; и

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*S*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил-4-*d*)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[0065] Как применяют в данном документе, термин «алкил» соответствует полностью насыщенной разветвленной или неразветвленной углеводородной функциональной группе. Если не указано иное, алкил содержит от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода, более предпочтительно от

1 до 6 атомов углерода или наиболее предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. Типичные примеры алкила включают в себя, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил и н-гексил.

[0066] В контексте данного документа термин «алкокси» относится к группе -OR, в которой R представляет собой алкил или циклоалкил в соответствии с определением данного термина выше. Неограничивающие примеры алкоксигрупп включают: -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂)₂, -О-циклопропил, -О-циклобутил, -О-циклопентил и -О- циклогексил.

[0067] В контексте данного документа термины «арил», «арильная группа», «арильное кольцо», «ароматическая группа» и «ароматическое кольцо» используются взаимозаменяемо для обозначения ароматической 5-12-членной моноциклической или бициклической углеродной кольцевой системы. Примеры моноциклических арильных систем включают, но не ограничиваются ими, цикlopента-1,3-диен-1-ил, фенил и аналогичные.

[0068] Количество атомов углерода в группе указано в данном документе префиксом «C_{x-xx}», где x и xx являются целыми числами. Например, «C₁₋₄алкил» представляет собой алкильную группу, которая имеет от 1 до 4 атомов углерода.

[0069] В контексте данного документа термин «галоген» или «галогено» может означать фтор, хлор, бром или йод.

[0070] В контексте данного документа термин «галогеналкил» относится к алкилу согласно определению в данном документе, который замещен одной или более группами галогена согласно определению в данном документе.

[0071] В контексте данного документа термины «гетероцикл», «гетероциклическая группа», «гетероциклическое» и «гетероциклическое кольцо» используются взаимозаменяемо для обозначения насыщенной, ненасыщенной, неароматической, моноциклической или бициклической (например, конденсированной) кольцевой системы, которая имеет от 3 до 12 членов в кольце или, в частности, от 3 до 6 членов в кольце или от 5 до 7 членов в кольце, по меньшей мере один из которых является гетероатомом, и до 4 (например, 1, 2, 3 или 4) из которых могут быть гетероатомами, причем гетероатомы независимо выбраны из O, S и N, и при этом C может быть окислен (например, C(=O)), N может быть окислен (например, N(O)) или кватернизован (например, N⁺), а S может быть необязательно окислена до сульфоксида и сульфона. Примеры неароматических гетероциклов включают азиридины, азетидины, оксетаны, тиетаны, пирролидины, тетрагидрофураны, тиоланы, имидазолидины, пиразолидины, изоксазолидины, изотиазолидины, пиперидины, тетрагидропираны, тианы, пиперазины, морфолины, тиоморфолины, диоксаны, дитианы, азепаны, оксепаны, тиепаны, дигидрофураны, имидазолины, дигидропираны, гидантоины, пирролидиноны, тетрагидротиопираны, тетрагидропиридины и тиопираны и аналогичные. Примеры бициклических неароматических гетероциклических кольцевых систем включают бензо-[1,3]-диоксолины, тетрагидроиндолины и 2-азаспиро-[3,3]-гептаны и аналогичные.

[0072] В контексте данного документа термины «гетероарил», «гетероарильная группа», «гетероарильное кольцо», «гетероароматическое» и «гетероароматическое кольцо» используются взаимозаменяемо для обозначения ароматической 5-12-членной моноциклической или бициклической кольцевой системы, имеющей от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, и причем N может быть окислен (например, N(O)) или кватернизован, а S может быть необязательно окислена до сульфоксида и сульфона. «Гетероарил» включает гетероароматическую группу, которая конденсирована с фенильной

группой или неароматическим гетероциклом, такими как тетрагидрофуран, пиран, пирролидин, пиперидин и аналогичные. В контексте данного документа гетероарильная группа Ar может быть присоединена к остальной части соединения по данному изобретению по любому кольцу, имеющему открытую валентность. Примеры моноциклических гетероарильных кольцевых систем включают пирролил, фуранил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиразинил, пиримидил, пиридазинил, оксазинил, тиазинил, диоксинил, триазинил, тетразинил, азепинил, оксепинил, тиепинил, тиазепинил, 1-оксопиридил, тиенил, валеролактамы и аналогичные.

[0073] В контексте данного документа термин «циклоалкил» относится к полностью насыщенным моноциклическим или бициклическим (например, конденсированным) углеводородным группам из 3–12 атомов углерода, 3–6 атомов углерода или 5–7 атомов углерода.

[0074] В контексте данного документа термин «галогенциклоалкил» относится к циклоалкилу согласно определению в данном документе, который замещен одной или более группами галогена согласно определению в данном документе.

[0075] Замещенная алкильная, фенильная, гетероарильная, неароматическая гетероциклическая или гетероциклическая группа представляет собой алкильную, фенильную, гетероарильную, неароматическую гетероциклическую или гетероциклическую группу, которая имеет один или более (*например*, два, три, четыре, пять, шесть и т.д.) заместителей. В некоторых вариантах осуществления замещенная алкильная, фенильная, гетероарильная, неароматическая гетероциклическая или гетероциклическая группа представляет собой алкильную, фенильную, гетероарильную, неароматическую гетероциклическую или гетероциклическую группу, имеющую от одного до шести, от одного до трех или от одного до двух заместителей. Подходящими заместителями являются заместители, которые существенно не снижают ингибирующую активность O-GlcNAcase соединения формулы (IA), (IIA), (IIIA), (IVA-1), (IVA-2), (VA-1), (VA-2), (VIA-1), (VIA-2), (VIIA), (VIIA-2), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IIIB-1), (IIIB-2), (IVB-1), (IVB-2) или его фармацевтически приемлемой соли. Примеры подходящих заместителей для алкильной, фенильной, гетероарильной, неароматической гетероциклической или гетероциклической группы включают, но не ограничиваются ими, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ галогеналкил, C₃-C₆ циклоалкил, галоген, -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^y, -O(C=S)R^x, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x, -C(=O)R^x, фенил и моноциклический гетероарил. Заместитель C₁-C₄ алкильной группы необязательно замещен -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^x, -O(C=S)R^x, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x и -C(=O)R^y, C₃-C₆ циклоалкилом (необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, галогенметила, галогена, метокси и галометокси), моноциклическим гетероарилом (необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, галогенметила, галогена, метокси и галометокси) и фенилом (необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, галогенметила, галогена, метокси и галометокси). Заместители C₃-C₆ циклоалкильной, фенильной и моноциклической гетероарильной группы необязательно и независимо замещены C₁-C₄ алкилом, C₁-C₄ галогеналкилом, галогеном, -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^x, -O(C=S)R^y, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y,

$-C(=S)NR^xR^y$, $-NR^xC(=S)R^y$, $-NR^x(C=O)OR^y$, $-O(C=O)NR^xR^y$, $-NR^x(C=S)OR^y$, $-O(C=S)NR^xR^y$,
 $-NR^x(C=O)NR^xR^y$, $-NR^x(C=S)NR^xR^y$, $-C(=S)R^x$ и $-C(=O)R^x$. В этих заместителях каждый R^x и каждый R^y
 независимо представляет собой $-H$, C_1 - C_4 алкил или C_3 - C_8 циклоалкил, причем C_1 - C_4 алкил или C_3 - C_8
 циклоалкил представленный R^x или R^y необязательно замещен одним или несколькими заместителями,
 выбранными из галогена, гидроксила, C_3 - C_6 циклоалкила и фенила (необязательно замещенного одной или
 несколькими группами, выбранными из $-CH_3$, галогенметила, галогена, метокси или галометокси). В этих
 заместителях R^z представляет собой $-H$, C_1 - C_4 алкил или C_3 - C_8 циклоалкил, причем C_1 - C_4 алкильная или C_3 -
 C_8 циклоалкильная группа, представленная R^z необязательно замещена одним или несколькими
 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C_3 - C_6 циклоалкила и фенила (необязательно
 замещенного одной или несколькими группами, выбранными из $-CH_3$, галогенметила, галогена, метокси и
 галометокси). В этих заместителей i равно 0, 1, или 2.

[0076] Фармацевтически приемлемые соли описанные в данном документе соединений также включены
 в изобретение. В случаях когда соединение, предусмотренное в данном документе, является достаточно
 основным или кислотным для образования стабильных нетоксичных кислотных или основных солей, может
 оказаться подходящим приготовление и введение соединений в виде фармацевтически приемлемых солей.
 Примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли присоединения органических кислот,
 образованные с кислотами, которые образуют физиологически приемлемый анион, например тозилат,
 метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартарат, сукцинат, бензоат, аскорбат, α -кетоглутарат или α -
 глицерофосфат. Также могут быть образованы неорганические соли, включая гидрохлоридные, сульфатные,
 нитратные, бикарбонатные и карбонатные соли.

[0077] Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с использованием стандартных
 процедур, хорошо известных в уровне техники, например, путем взаимодействия достаточно основного
 соединения, такого как амин, с подходящей кислотой; с образованием физиологически приемлемого аниона.
 Также могут быть получены соли щелочных металлов (например, натрия, калия или лития) или
 щелочноземельных металлов (например, кальция) и карбоновых кислот.

[0078] Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть получены из
 неорганических и органических оснований. Подходящие основания включают, но не ограничиваются ими,
 гидроксиды щелочных металлов, гидроксиды щелочноземельных металлов, карбонаты, бикарбонаты и
 аналогичные

[0079] Описанные соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или
 несколько асимметричных центров в молекуле. В соответствии с данным изобретением любую структуру,
 которая не обозначает стереохимию, следует понимать как охватывающую все различные стереоизомеры
 (например, диастереомеры и энантиомеры) в чистой или по существу чистой форме, а также их смеси (такие
 как рацемическая смесь или энантиомерно обогащенная смесь). В уровне техники хорошо известно, как
 получить такие оптически активные формы (например, разделение рацемической формы методами
 перекристаллизации, синтез из оптически активных исходных материалов, хиральный синтез или
 хроматографическое разделение с использованием хиральной неподвижной фазы). Описанные соединения
 могут существовать в таутомерных формах и смесях, также предусмотрены отдельные независимые
 таутомеры. Кроме того, некоторые соединения могут проявлять полиморфизм.

[0080] Когда конкретный стереоизомер (например, энантиомер, диастереомер и т.д.) соединения,
 используемого в раскрытых способах, обозначен по названию или структуре, стереохимическая чистота

соединения составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% или 99,9%. «Сtereoхимическая чистота» означает массовый процент необходимого стереоизомера по отношению к общей массе всех стереоизомеров.

[0081] Когда стереохимия раскрытого соединения названа или изображена структурой, и названная или изображенная структура включает более одного стереоизомера (например, как в диастереомерной паре), следует понимать, что включен один из охватываемых стереоизомеров или любая смесь охваченных стереоизомеров. Кроме того, следует понимать, что стереоизомерная чистота названного или изображенного стереоизомера по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Стереоизомерная чистота в этом случае определяется посредством деления общей массы смеси стереоизомеров, обозначенных названием или структурой, на общую массу смеси всех стереоизомеров.

[0082] В одном варианте осуществления в изобретении также предложены меченые изотопами соединения которые идентичны приведенным в данном документе, но за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Все изотопы любого конкретного атома или элемента, как указано, входят в объем соединений изобретения и их применения. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. Определенные меченные изотопами соединения по данному изобретению (например, те, которые меченные ^3H и ^{14}C) применимы в анализе распределения соединения и/или субстрата в тканях. Изотопы трития (т. е. ^3H) и углерода-14 (т. е. ^{14}C) применимы благодаря легкости их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т. е. ^2H), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности (например, повышения *in vivo* времени полужизни или снижения необходимых дозировок) и, следовательно, могут быть предпочтительными в определенных обстоятельствах. Изотопы, излучающие позитроны, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F применимы для исследований методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения степени занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения по данному изобретению в общем случае можно получать, следуя процедурам, аналогичным раскрытым в данном документе в разделах ниже «Схемы» и/или «Примеры», путем замещения реагента, меченного изотопами, на реагент, не меченный изотопами.

[0083] В одном варианте осуществления изобретение относится к описанным в данном документе дейтерированным соединениям, в которых любое положение, занято водородом, также подразумевает обогащение дейтерием в количестве, превышающем распространенное в природе. Например, один или более атомов водорода заменены дейтерием в количестве, которое по крайней мере в 3340 раз превышает естественное содержание дейтерия, которое составляет 0,015% (то есть, по крайней мере, 50,1% включения дейтерия), по крайней мере 3500 (52,5% включения дейтерия на каждый обозначенный атом дейтерия), не менее 4000 (60% включения дейтерия), не менее 4500 (67,5% включения дейтерия), не менее 5000 (75% включения дейтерия), не менее 5500 (82,5% включения дейтерия), не менее 6000 (90% включения дейтерия), не менее 6333,3 (95% включения дейтерия), не менее 6466,7 (97% включения дейтерия), не менее 6600 (99% включения дейтерия) или не менее 6633,3 (99,5% включения дейтерия). В одном варианте осуществления водород присутствует во всех положениях в количестве, распространенном в природе. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, как описано в данном документе, могут существовать в таутомерных формах и смесях, и также предусмотрены отдельные индивидуальные таутомеры.

[0084] Один аспект изобретения включает способ ингибирования гликозидазы и/или гликозидазного сигнального пути в клетке, причем способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения формул (IA), (IIA), (III A), (IVA-1), (IVA-2), (VA-1), (VA-2), (VIA-1), (VIA-2), (VIIA), (VIIA-2), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IIIB-1), (IIIB-2), (IVB-1), (IVB-2) или их фармацевтически приемлемых солей. Гликозидаза предпочтительно представляет собой гликозидгидролазу, более предпочтительно гликозидгидролазу из семейства 84, еще более предпочтительно О-гликопротеин-2-ацетида-2-дезоксид-3-Д-глюкопиранозидазу (O-GlcNAcase или OGA), наиболее предпочтительно О- GlcNAcase. В одно варианте осуществления клетка контактирует *in vitro* или *in vivo*. В одном варианте осуществления контактирование с клеткой включает введение соединения субъекту.

[0085] Один из аспектов изобретения включает способ ингибирования гликозидазы и/или гликозидазного сигнального пути у субъекта, нуждающегося в этом, способ, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IIA) , (III A), (IVA-1), (IVA-2), (VA-1), (VA-2), (VIA-1), (VIA-2), (VIIA), (VIIA-2) , (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IIIB-1), (IIIB-2), (IVB-1), (IVB-2) или их фармацевтически приемлемых солей, тем самым активируя гликозидазу у субъекта. Гликозидаза предпочтительно представляет собой гликозидгидролазу, более предпочтительно гликозидгидролазу из семейства 84, еще более предпочтительно О-гликопротеин-2-ацетида-2-дезоксид-3-Д-глюкопиранозидазу (O-GlcNAcase или OGA), наиболее предпочтительно О- GlcNAcase.

[0086] Один аспект изобретения включает способ стимулирования выживания эукариотической клетки (например, клетки млекопитающего) или увеличения продолжительности жизни клетки, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IIA), (III A), (IVA-1), (IVA-2), (VA-1), (VA-2), (VIA-1), (VIA-2), (VIIA), (VIIA-2), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IIIB-1), (IIIB-2), (IVB-1), (IVB-2) или их фармацевтически приемлемых солей, тем самым способствуя выживанию эукариотической клетки или увеличивая продолжительность жизни клетки.

[0087] Один аспект изобретения включает способ лечения заболевания или патологического состояния, которое вызывается, опосредуется и/или распространяется активностью О-GlcNAcase у субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IIA), (III A), (IVA-1), (IVA-2), (VA-1), (VA-2), (VIA-1), (VIA-2), (VIIA) , (VIIA-2), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IIIB-1), (IIIB-2), (IVB-1), (IVB-2) или их фармацевтически приемлемых солей. Предпочтительно заболевание или патологическое состояние представляет собой неврологическое расстройство, диабет, рак или стресс. Более предпочтительно заболевание или патологическое состояние представляет собой неврологическое расстройство. В одном варианте осуществления неврологическое расстройство представляет собой одну или более таупатий, выбранных из острого ишемического инсульта (ОИИ) , болезни Альцгеймера, деменции, бокового амиотрофического склероза (БАС), бокового амиотрофического склероза с когнитивными нарушениями, аргирофильной зерновой деменции, болезни Блюита, кортикобазальной дегенерации (КБД), деменции боксеров, диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, синдрома Дауна, эпилепсии, семейной британской деменции, семейной датской деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Герстмана-Штрауслера-Шейнкера, гваделупского паркинсонизма, болезни Халлевордена-Шпатца (нейродегенерация с накоплением в головном мозге железа I типа), ишемического инсульта, легкого когнитивного нарушения (МСИ), множественной системной атрофии, миотонической дистрофии, болезни Ниманна-Пика (тип C), паллидо-пonto-нигральной дегенерации, комплекса паркинсонизма-деменции Гуама, болезни Пика (PiD), постэнцефалитического паркинсонизма (PEP), прионных заболеваний (включая болезнь Крейтцфельда-Якоба (GJD), разновидность болезни

Крейтцфельда-Якоба (vCJD), спорадическую фатальную инсомнию, куру), прогрессирующего суперкортикального глиоза, прогрессирующего супрануклеарного паралича (PSP), синдрома Стила-Ричардсона-Ольшевского, подострого склерозирующего панэнцефалита, старческого слабоумия, вызываемого клубочками, болезни Хантингтона и болезни Паркинсона. В другом варианте осуществления неврологическое расстройство представляет собой одну или более таупатий, выбранных из острого ишемического инсульта (ОИИ), болезни Альцгеймера, деменции, бокового амиотрофического склероза (БСА), бокового амиотрофического склероза с когнитивными нарушениями (ALSci), аргирофильной зерновой деменции, эпилепсии, легкого когнитивного нарушения (MCI), болезни Хантингтона и болезни Паркинсона. В еще одном варианте осуществления неврологическое расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера.

[0088] Один аспект изобретения включает способ лечения заболевания или патологического состояния, которое характеризуется гиперфосфорилированием тау-белка (например, гиперфосфорилированием тау-белка в головном мозге) у субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IIA), (IIIА), (IVA-1), (IVA-2), (VA-1), (VA-2), (VIA-1), (VIA-2), (VIIA), (VIIA-2), (IB), (IB-1), (IB-2), (IIIB-1), (IIIB-2), (IVB-1), (IVB-2) или их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления заболевание или патологическое состояние выбрано из острого ишемического инсульта (ОИИ), болезни Альцгеймера, деменции, бокового амиотрофического склероза (БАС), бокового амиотрофического склероза с когнитивными нарушениями, аргирофильной зерновой деменции, болезни Блюита, кортикобазальной дегенерации (КБД), деменции боксеров, диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, синдрома Дауна, эпилепсии, семейной британской деменции, семейной датской деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Герстмана-Штрауслера-Шейнкера, гваделупского паркинсонизма, болезни Халлевордена-Шпатца (нейродегенерация с накоплением в головном мозге железа I типа), ишемического инсульта, легкого когнитивного нарушения (MCI), множественной системной атрофии, миотонической дистрофии, болезни Ниманна-Пика (тип C), паллидо-пonto-нигральной дегенерации, комплекса паркинсонизма-деменции Гуама, болезни Пика (PiD), постэнцефалитического паркинсонизма (PER), прионных заболеваний (включая болезнь Крейтцфельда-Якоба (GJD), разновидность болезни Крейтцфельда-Якоба (vCJD), спорадическую фатальную инсомнию, куру), прогрессирующего суперкортикального глиоза, прогрессирующего супрануклеарного паралича (PSP), синдрома Стила-Ричардсона-Ольшевского, подострого склерозирующего панэнцефалита, старческого слабоумия, вызываемого клубочками, болезни Хантингтона и болезни Паркинсона. В другом варианте осуществления заболевание или патологическое состояние выбрано из острого ишемического инсульта (ОИИ), болезни Альцгеймера, деменции, бокового амиотрофического склероза (БАС), бокового амиотрофического склероза с когнитивными нарушениями (ALSci), аргирофильной зерновой деменции, эпилепсии, ишемического инсульта, легкого когнитивного нарушения (MCI), болезни Хантингтона и болезни Паркинсона. В еще одном варианте осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь Альцгеймера.

[0089] В контексте данного документа термины «субъект» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо и означают млекопитающее, нуждающееся в лечении, например, домашние животные (например, собаки, кошки и т. п.), сельскохозяйственные животные (например, коровы, свиньи, лошади, овцы, козы и т. п.) и лабораторные животные (например, крысы, мыши, морские свинки и т. п.). Как правило, субъектом является человек, нуждающийся в лечении.

[0090] В контексте данного документа термин «лечащий» или «лечение» относится к достижению необходимого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть терапевтическим, что включает достижение, частично или по существу, одного или более из следующих результатов: частичное или полное снижение степени заболевания, нарушения или синдрома; нормализацию или улучшение клинического симптома или показателя, связанного с нарушением; и замедление, ингибирование или уменьшение вероятности прогрессирования заболевания, нарушения или синдрома.

[0091] Термин «эффективное количество» означает количество соединения формулы (IA), (IIA), (III A), (IVA-1), (IVA-2), (VA-1), (VA-2), (VIA-1), (VIA-2), (VIIA), (VIIA-2), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IIIB-1), (IIIB-2), (IVB-1), (IVB-2) или его фармацевтически приемлемой соли, например от 0,1 мг до 1000 мг/кг веса тела, при введении субъекту приводит к благоприятным или желаемым результатам, включая клинические результаты, т.е. реверсия, облегчение, ингибирование, уменьшение или замедление прогрессирования заболевания или патологического состояния, излечиваемого соединением формулы (IA), (IIA), (III A), (IVA-1), (IVA-2), (VA-1), (VA-2), (VIA-1), (VIA-2), (VIIA), (VIIA-2), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IIIB-1), (IIIB-2), (IVB-1), (IVB-2) или его фармацевтически приемлемой соли, снижение вероятности рецидива заболевания или патологического состояния, излечиваемого соединением формулы (IA), (IIA), (III A), (IVA-1), (IVA-2), (VA-1), (VA-2), (VIA-1), (VIA-2), (VIIA), (VIIA-2), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IIIB-1), (IIIB-2), (IVB-1), (IVB-2) или его фармацевтически приемлемой солью, или одного или нескольких его симптомов, например, как определено клиническими симптомами, по сравнению с контролем. Выражение «эффективное количество» также включает количества, которые эффективны для улучшения нормальной физиологической функции.

[0092] В другом варианте осуществления данного изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[0093] Также включено использование соединений формулы (IA), (IIA), (III A), (IVA-1), (IVA-2), (VA-1), (VA-2), (VIA-1), (VIA-2), (VIIA), (VIIA-2), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IIIB-1), (IIIB-2), (IVB-1), (IVB-2) или их фармацевтически приемлемых солей при производстве лекарственного средства для лечения одного или нескольких заболеваний или патологических состояний, описанных в данном документе. Также сюда включены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (IA), (IIA), (III A), (IVA-1), (IVA-2), (VA-1), (VA-2), (VIA-1), (VIA-2), (VIIA), (VIIA-2), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IIIB-1), (IIIB-2), (IVB-1), (IVB-2) или их фармацевтически приемлемые соли, необязательно вместе с фармацевтически приемлемым носителем, при производстве лекарственного средства для лечения одного или нескольких заболеваний или патологических состояний, описанных в данном документе. Также включены соединения формул (IA), (IIA), (III A), (IVA-1), (IVA-2), (VA-1), (VA-2), (VIA-1), (VIA-2), (VIIA), (VIIA-2), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IIIB-1), (IIIB-2), (IVB-1), (IVB-2) или их фармацевтически приемлемые соли для лечения субъекта с одним или несколькими заболеваниями или патологическими состояниями, описанными в данном документе. Также включены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (IA), (IIA), (III A), (IVA-1), (IVA-2), (VA-1), (VA-2), (VIA-1), (VIA-2), (VIIA), (VIIA-2), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IIIB-1), (IIIB-2), (IVB-1), (IVB-2) или их фармацевтически приемлемые соли, необязательно вместе с фармацевтически приемлемым носителем, для использования при лечении одного или нескольких заболеваний или патологических состояний, описанных в данном документе.

[0094] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, разбавителю, адъюванту, несущей среде или вспомогательному веществу, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, с которым он составлен и который также безопасен для

использования человеком. Фармацевтически приемлемые носители, которые можно использовать по данному раскрытию, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы (например, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, моногидрат лактозы, лаурилсульфат натрия и кросскармеллоза натрия), полиэтиленгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин.

[0095] Другие вспомогательные вещества, такие как ароматизаторы; подсластители; и консерванты, такие как метил, этил, пропил и бутилпарабены, также могут быть включены. Более полные списки подходящих вспомогательных веществ можно найти в Handbook of Pharmaceutical Excipients (5-е изд., Pharmaceutical Press (2005)). Специалист в данной области знает, как приготовить составы, подходящие для различных типов введения. Стандартные процедуры и ингредиенты для выбора и приготовления подходящих составов описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 20-е изд.) и в The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), опубликованной в 1999 году.

[0096] Соединение формулы (IA), (IIA), (IIIA), (IVA-1), (IVA-2), (VA-1), (VA-2), (VIA-1), (VIA- 2), (VIIA), (VIIA-2), (IB), (IIB-1), (IIB-2), (IIIB-1), (IIIB-2), (IVB-1), (IVB- 2) или его фармацевтически приемлемая соль, или композиции по данному изобретению можно вводить, например, перорально, парентерально, сублингвально, местно, ректально, назально, буккально, вагинально, трансдермально, с помощью пластыря, насоса или через имплантированный резервуар, и фармацевтические композиции будут составлены соответствующим образом. Парентеральное введение включает внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный способы введения. Парентеральное введение может осуществляться путем непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

[0097] Другие формы введения, включенные в данный документ, описаны в WO 2013/075083, WO 2013/075084, WO 2013/078320, WO 2013/120104, WO 2014/124418, WO 2014/151142 и WO 2015/023915, содержание из которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0098] Пригодные дозировки соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе, могут быть определены путем сравнения их активности *in vitro* и активности *in vivo* на моделях животных. Способы экстраполяции эффективных доз для мышей и других животных на человека известны в уровне техники; например, см. патент США № 4938949, который полностью включен посредством ссылки.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

[0099] Общие способы

Хроматографию на силикагеле проводили с использованием силикагеля 20-40 мкм (размер частиц), 250-400 меш или 400-632 меш, используя либо Teledyne ISCO Combiflash RF, либо Grace Reveleris X2 с системами очистки ELSD.

[00100] Аналитическая ВЭЖХ

Кислотная ВЭЖХ: проводили на приборе Shimadzu 20A с колонкой Ultimate C18 колонка 3,0 × 50 мм, 3 мкм колонка, элюировали 2,75 мл/4 л ТФУ в воде (растворитель А) и 2,5 мл/4 л ТФУ в ацетонитриле (растворитель В) следующими способами:

Способ А: использовали следующий градиент элюирования 0%-60% (растворитель В) в течение 6 минут и выдерживали при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм, 215 нм и 254 нм.

Способ В: использовали следующий градиент элюирования 10%-80% (растворитель В) в течение 6 минут и выдерживали при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм, 215 нм и 254 нм.

Способ С: использовали следующий градиент элюирования 30%-90% (растворитель В) в течение 6 минут и выдерживали при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин. Длина волны: УФ 220 нм, 215 нм и 254 нм.

Основная ВЭЖХ: проводили на приборе Shimadzu 20A с колонкой Xbrige Shield RP-18, 5 мкм, 2,1× 50 мм, элюировали 2 мл/4 л NH₃H₂O в воде (растворитель А) и ацетонитриле (растворитель В) следующими способами:

Способ D: использовали следующий градиент элюирования 0%-60% (растворитель В) в течение 4,0 минут и выдерживали при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин.

Способ Е: использовали следующий градиент элюирования 10%-80% (растворитель В) в течение 4,0 минут и выдерживали при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин.

Способ F: использовали следующий градиент элюирования 30%-90% (растворитель В) в течение 4,0 минут и выдерживали при 60% в течение 2 минут при скорости потока 1,2 мл/мин.

[00101] Аналитическая ЖХ-МС

Кислотная ЖХ-МС: проводили на системе ВЭЖХ/МСД Agilent серии 1100 с DAD\ELSD, масс-спектрометре Agilent LC\MSD VL (G1956A) SL (G1956B), системе ЖХ/МСД Agilent серии 1200 с DAD\ELSD, масс-спектрометре Agilent LC\MSD SL (G6130A) SL (G6140A), Shimadzu серии 2010, Shimadzu серии 2020 или Waters Acquity UPLC BEH. (МС-ионизация: ИЭР) прибор, оснащенный колонкой C18 (2,1 мм х 30 мм, 3,0 мм или 2,1 мм х 50 мм, C18, 1,7 мкм), элюировали 1,5 мл/4 л ТФУ в воде (растворитель А) и 0,75 мл/4 л ТФУ в ацетонитриле (растворитель В) или картриджем Zorbax SB-C18 1,8 мкм 4,6x15 мм Rapid Resolution с растворителем А - ацетонитрил, 0,1% муравьиной кислоты, растворитель В - вода (0,1% муравьиной кислоты), используя следующие способы:

1,5-минутные способы:

Общий способ: использовали следующий градиент элюирования 5%-95% (растворитель В) в течение 0,7 минут и выдерживали при 95% в течение 0,4 минуты при скорости потока 1,5 мл/минуту. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

2-минутные способы:

Способ А: использовали следующий градиент элюирования 0%-60% (растворитель В) в течение 0,9 минут и выдерживали при 60% в течение 0,6 минут при скорости потока 1,2 мл/минуту. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ В: использовали следующий градиент элюирования 10%-80% (растворитель В) в течение 0,9 минут и выдерживали при 60% в течение 0,6 минут при скорости потока 1,2 мл/минуту. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ С: использовали следующий градиент элюирования 30%-90% (растворитель В) в течение 0,9 минут и выдерживали при 60% в течение 0,6 минут при скорости потока 1,2 мл/минуту. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

3,5-минутный способ:

Исходные условия: растворитель А-95%; растворитель В-5%; удерживали в исходном состоянии от 0,0-0,1 мин; Линейный переход к растворителю А-5%; растворитель В-95% в интервале 0,1-3,25 мин; выдерживали при растворителе А-5%; растворителе В-95% между 3,25-3,5 мин. Диодная матрица/МС обнаружение.

4-минутные способы:

Способ А: использовали следующий градиент элюирования 0%-60% (растворитель В) в течение 3 минут и выдерживали при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/минуту. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ В: использовали следующий градиент элюирования 10%-80% (растворитель В) в течение 3 минут и выдерживали при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/минуту. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ С: использовали следующий градиент элюирования 30%-90% (растворитель В) в течение 3 минут и выдерживали при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/минуту. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

7-минутные способы:

Способ А: использовали следующий градиент элюирования 0%-60% (растворитель В) в течение 6 минут и выдерживали при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/минуту. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ В: использовали следующий градиент элюирования 10%-80% (растворитель В) в течение 6 минут и выдерживали при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/минуту. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ С: использовали следующий градиент элюирования 30%-900% (растворитель В) в течение 6 минут и выдерживали при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/минуту. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Основная ЖХ-МС: проводили на приборе Shimadza серии 2020 или Waters Acquity UPLC BEH (МС-ионизация: ИЭР), оборудованном XBridge Shield RP18, колонка 5 мкм (2,1 мм x 30 мм, внутренний диаметр 3,0 мм) или 2,1 мм x 50 мм, C18, 1,7 мкм колонка, элюировали 2 мл/4 л $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в воде (растворитель А) и ацетонитриле (растворитель В), используя следующие способы:

3-минутные способы:

Способ А: использовали следующий градиент элюирования 0%-60% (растворитель В) в течение 2 минут и выдерживали при 60% в течение 0,48 минут при скорости потока 1 мл/минуту. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ В: использовали следующий градиент элюирования 10%-80% (растворитель В) в течение 2 минут и выдерживали при 60% в течение 0,48 минут при скорости потока 1 мл/минуту. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ С: использовали следующий градиент элюирования 30%-90% (растворитель В) в течение 2 минут и выдерживали при 60% в течение 0,48 минут при скорости потока 1 мл/минуту. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

3,5-минутный способ:

Исходные условия: растворитель А-95%: растворитель В-5%; удерживали в исходном состоянии от 0,0-0,1 мин; Линейный переход к растворителю А-5%: растворитель В-95% в интервале 0,1-3,25 мин; выдерживали при растворителе А-5%: растворителе В-95% между 3,25-3,5 мин. Диодная матрица/МС обнаружение.

7-минутные способы:

Способ А: использовали следующий градиент элюирования 0%-60% (растворитель В) в течение 6 минут и выдерживали при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/минуту. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ В: использовали следующий градиент элюирования 10%-80% (растворитель В) в течение 6 минут и выдерживали при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/минуту. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

Способ С: использовали следующий градиент элюирования 30%-90% (растворитель В) в течение 6 минут и выдерживали при 60% в течение 0,5 минут при скорости потока 0,8 мл/минуту. Длина волны: УФ 220 нм и 254 нм.

[00102] Аналитическое разделение СФХ

Прибор: аналитическая колонка SFC Waters UPC2 (SFC-H). Колонка: ChiralCel OJ, внутренний диаметр 150 × 4,6 мм, 3 мкм. Подвижная фаза: А для CO₂ и В для этанола (0,05% DEA) Градиент: В 40%. Скорость потока: 2,5 мл/мин. Противодавление системы: 100 бар. Температура колонки: 35 °С. Длина волны: 220 нм.

[00103] Препаративная очистка с помощью ВЭЖХ

Общий способ: препаративную ВЭЖХ выполняли на Gilson UV/VIS-156 с УФ-детектированием при 220/254 нм с автоматическим сбором Gilson 281.

Кислотные условия: Использованы две системы классификации кислот: соляная кислота и муравьиная кислота.

Способ А: Соляная кислота: YMC-Actus Triart C18 150 x 30 мм x 5 мкм, в градиенте использовали 0-100% ацетонитрил с водой и соответствующей кислотой (0,05% HCl).

Способ В: Муравьиная кислота: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 мкм, в градиенте использовали 0-100% ацетонитрил с водой и соответствующей кислотой (0,225% муравьиной кислоты), форму градиента оптимизировали для индивидуального разделения.

Нейтральные условия: Xtimate C18 150 x 25 мм x 5 мкм, использовали градиент 0-100% (вода (10 mM NH₄HCO₃) -ACN), форму градиента оптимизировали для индивидуального разделения.

Основные условия: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 x10 мкм, в градиенте использовали 0–100% вода (0,04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ацетонитрил, форму градиента оптимизировали для индивидуального разделения.

[00104] Препаративная очистка с помощью ВЭЖХ-МС

Используемые колонки:

Кислота: Waters SunFire Prep, C18 5 мкм, OBD 19x100 мм

Основание: Waters XSelect CSH Prep C18 5 мкм, OBD 19x100 мм

Градиентный профиль: 12 мин. прогон: исходные условия: А-95%: В-5%; удержание в исходном состоянии от 0,0-0,5 мин; линейное изменение от А-5% до переменной В-% (типичный диапазон от В-40% до В-75%) между 0,5-7,5 мин; линейное нарастание от В-% до В-95% за 7,5-8,0 мин; удерживали на уровне А-5%: В-95% между 8,0-10,0 мин; конец обнаружения DAD/MS; линейное замедление до исходных условий между 10,0-10,5 мин и удержание на исходном уровне в течение 1,5 мин.

Подвижная фаза: Кислота: А: 0,1% трифторуксусная кислота в воде (об/об.); Подвижная фаза В: 0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле (об/об). Основание: А: 0,1% аммиака в воде (об/об); Подвижная фаза В: 0,1% аммиака в ацетонитриле (об/об)

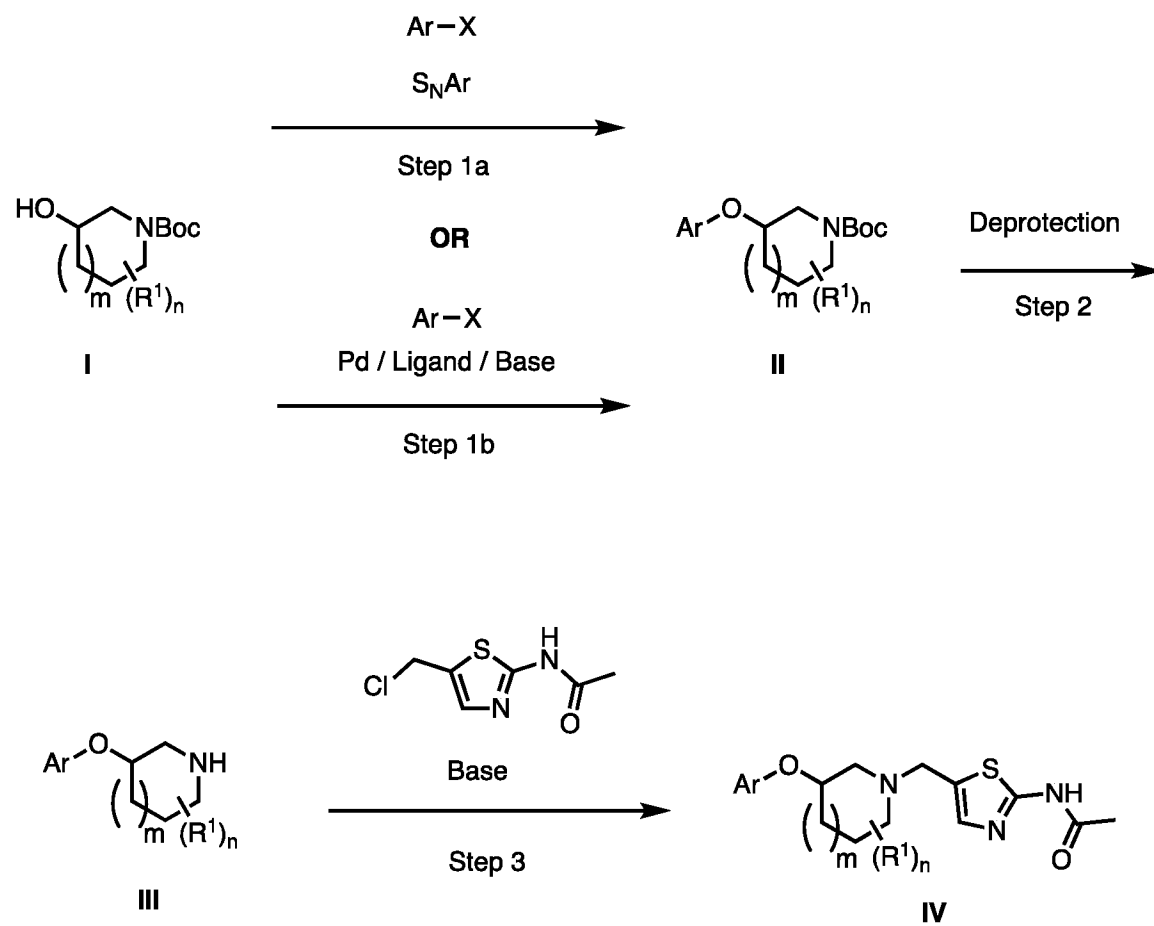
[00105] Предварительная очистка с помощью СФХ

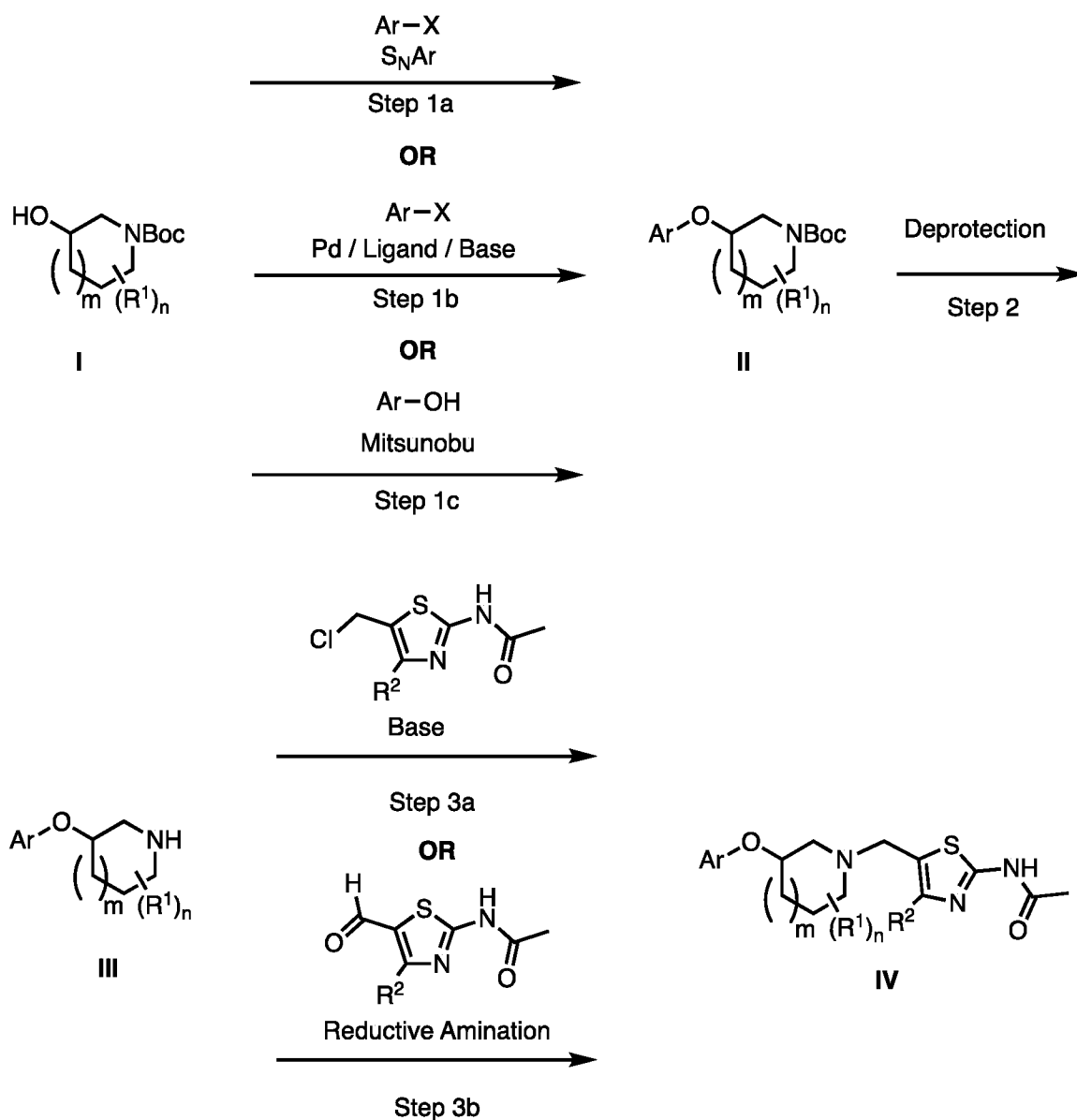
Прибор: препаративная SFC MG III (SFC-1). Колонка: ChiralCel OJ, внутренний диаметр 250 × 30 мм, 5 мкм. Подвижная фаза: А для CO₂ и В для этанола (0,1% NH₃H₂O). Градиент: В 50%. Скорость потока: 40 мл/мин. Противодавление системы: 100 бар. Температура колонки: 38 °С. Длина волны: 220 нм. Время цикла: ~ 8 мин.

[00106] ¹H ЯМР

Спектры ЯМР регистрировали на приборах Bruker Avance III 600 МГц, Bruker AVANCE DRX 500, Bruker Avance III HD 500 МГц, Bruker Avance III 500 МГц, Bruker Avance III 400 МГц, Varian UNITYplus 400, Varian-400 VNMRs или Varian-400 MR. Химические сдвиги выражали в миллионных долях (м.д.). Константы взаимодействия (J) выражали в герцах (Гц). Типы расщепления описывают кажущуюся мультиплетность и обозначаются как с (синглет), д (дублет), т (триплет), дд (двойной дублет), дт (двойной триплет), дк (двойной квартет), м (мультиплет), шир. (широкий).

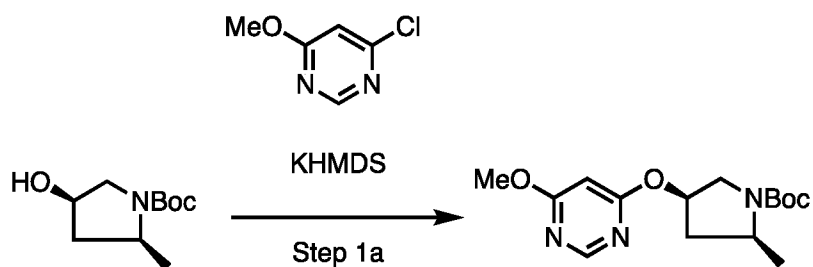
[00107] Следующие ниже общие схемы реакций 1-6 предоставляют полезные подробности для получения соединений по данному изобретению. Необходимые промежуточные соединения в некоторых случаях имеются в продаже или могут быть получены в соответствии с описанными в литературе процедурами. Иллюстративные схемы реакций не ограничиваются перечисленными соединениями или какими-либо конкретными заместителями, Используемое в иллюстративных целях мечение заместителя (*m.e.* группы R), как показано на схемах реакций, не обязательно коррелирует с используемым в формуле изобретения, и часто, для ясности, один заместитель показан присоединенным к соединению, где допускается наличие нескольких заместителей согласно определениям формул (IA) или (IB), приведенных выше.





[00110] Общие процедуры

[00111] Промежуточное соединение 1



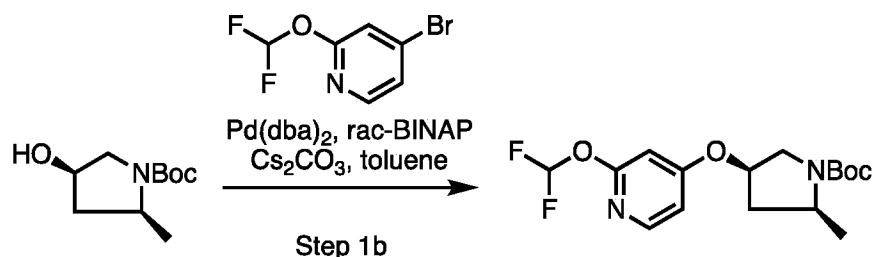
трет-бутил (2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат: К раствору *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (5,00 г, 24,8 ммоль) и 4-хлор-6-метоксипиримидина (3,95 г, 27,3 ммоль) в ТГФ (125 мл) при 0 °С добавляли раствор KHMDS (1,0 М в ТГФ, 27,3 мл) в течении 10 минут. Смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. К смеси добавляли 10 мл насыщенного раствора NH₄Cl (водн.) и затем смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in*

vacuo. Остаток очищали над SiO₂ (0-70% EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (6,36 г, выход 82%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 310. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,47-5,55 (м, 1H), 3,98-4,13 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,76 (шир. с, 1H), 3,45-3,65 (м, 1H), 2,28-2,46 (м, 1H), 1,90 (шир. д, J=14,04 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,32 (шир. д, J=6,10 Гц, 3H).

ИЛИ

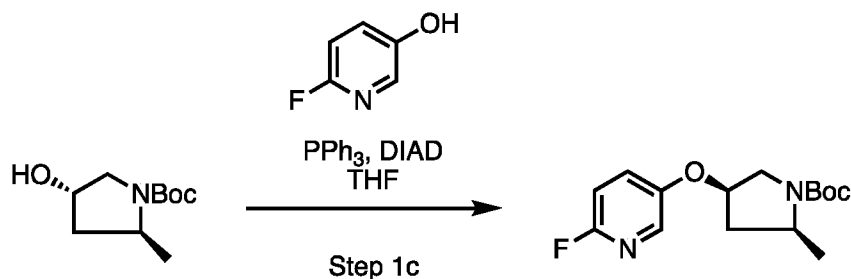
tert-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (150,00 г, 745,3 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 60% гидрида натрия (44,7 г, 1,12 моль) в ТГФ (800 мл) при комнатной температуре. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. К кипящей с обратным холодильником смеси медленно по каплям добавляли раствор 4-хлор-6-метоксипиримидина (107,7 г, 745,3 ммоль) в ТГФ (200 мл). После 3 ч кипячения с обратным холодильником реакционную смесь охлаждали и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси, охлажденной на ледяной бане, медленно добавляли раствор NH₄Cl (насыщ.) (300 мл). Слон разделяли и водный слой экстрагировали с помощью ТГФ (100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали порциями по 35 г на SiO₂ 220 г (5 мин при 100% гептане до 20% EtOAc:EtOH (3:1) в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения (125 г, выход 54%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 310. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,52 (ддд, J=5,5, 3,5, 2,1 Гц, 1H), 3,97-4,14 (м, 1H), 3,90-3,97 (м, 3H), 3,78 (шир. д, J=17,5 Гц, 1H), 3,56 (шир. с, 1H), 2,37 (шир. д, J=5,6 Гц, 1H), 1,91 (шир. д, J=14,2 Гц, 1H), 1,43-1,51 (м, 9H), 1,33 (шир. д, J=5,2 Гц, 3H).

[00112] Промежуточное соединение 2



tert-бутил(2*S*,4*R*)-4-((2-(дифторметокси) пиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат: суспензию *tert*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (0,30 г, 1,49 ммоль), 4-бром-2-(дифторметокси)пиридина (0,33 м, 1,49 ммоль), Pd(dba)₂ (0,086 г, 0,15 ммоль), *rac*-BINAP (0,18 г, 0,298 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,97 г, 2,98 ммоль) в толуоле (3,75 мл) нагревали до 120 °C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным раствором NH₄Cl (водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали над SiO₂ (0-100% EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (0,37 г, выход 72%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 345.

[00113] Промежуточное соединение 3

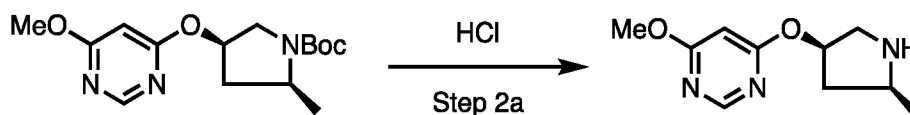


tert-бутил(2*S*,4*R*)-4-((6-фторпиридин-3-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат: К раствору 6-фторпиридин-3-ола (185 мг, 1,64 ммоль) и *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 1,49 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) добавляли DIAD (603 мг, 2,98 ммоль) и трифенилфосфин

(782 мг, 2,98 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали (петролейный эфир/EtOAc = 3/1), с получением указанного в заголовке соединения (92,0 мг, выход 21%). ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 7,78-7,79 (м, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 6,87 (дд, J=8,8, 3,2 Гц, 1H), 4,82-4,84 (м, 1H), 4,03-4,09 (м, 1H), 3,75-3,76 (м, 1H), 3,62-3,64 (м, 1H), 2,33-2,36 (м, 1H), 1,93-1,96 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,32 (д, J=6,4 Гц, 3H).

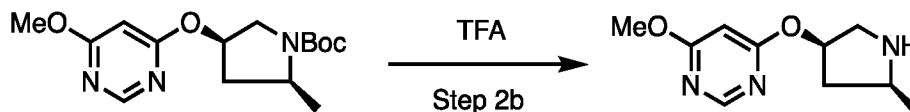
[00114] Промежуточное соединение 4

Получение 1



4-метокси-6-(((3R,5S)-5-метилпирролидин-3-ил)окси)пиримидин гидрохлорид: ацетилхлорид (14,1 мл, 197 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 минут к MeOH (100 мл) при температуре 0 °С и смесь перемешивали еще 20 минут. К безводному раствору HCl при температуре 0 °С добавляли раствор *tert*-бутил (2S,4R)-4-((6-метилпирролидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (6,09 г, 19,69 ммоль) в MeOH (30 мл) по каплям. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (4,84 г, выход 99 %). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 210. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,56 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,70-5,78 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,83-3,92 (м, 1H), 3,66-3,72 (м, 1H), 3,57-3,63 (м, 1H), 2,81 (ддд, J=6,71, 7,94, 14,65 Гц, 1H), 1,97 (дддд, J=1,22, 3,66, 7,94, 14,65 Гц, 1H), 1,52 (д, J=6,71 Гц, 3H).

Получение 2



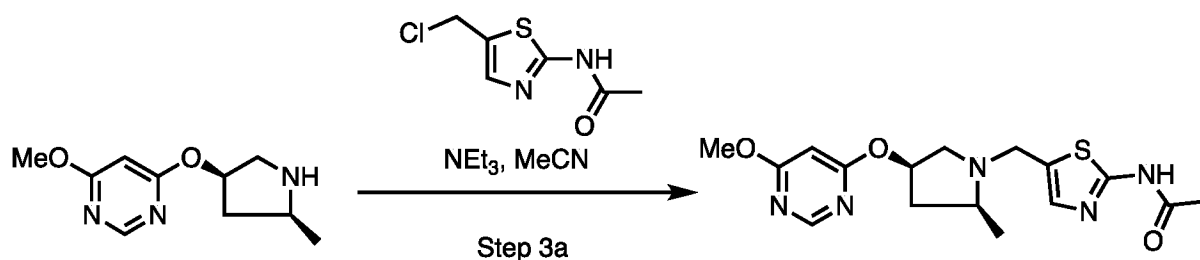
4-метокси-6-(((3R,5S)-5-метилпирролидин-3-ил)окси)пиримидин трифторацетат:

К раствору *tert*-бутил(2S,4R)-4-(6-метокси-пиримидин-4-ил)окси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (868 мг, 2,81 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли ТФУ (2,15 мл, 28,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и выпаривали совместно с EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (1,65 г, содержит ~ 3 экв. ТФУ). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 210. ¹H ЯМР: (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,43 (д, J=1,00 Гц, 1H), 6,22 (д, J=1,00 Гц, 1H), 5,69 (дддд, J=2,13, 3,51, 5,62, 6,81 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,74-3,89 (м, 1H), 3,49-3,69 (м, 2H), 2,77 (ддд, J=6,78, 7,97, 14,62 Гц, 1H), 1,85-2,01 (м, 1H), 1,49 (д, J=6,78 Гц, 3H).

ИЛИ

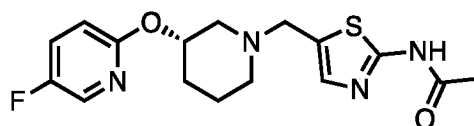
ТФУ (230 г, 2,02 моль, 154,4 мл) медленно добавляли к раствору *tert*-бутил (2S,4R)-4-(6-метокси-пиримидин-4-ил)окси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (61,7 г, 199,5 ммоль) в ДХМ (154 мл), охлажденном на ледяной бане. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 2 часа смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разводили водой (80 мл) и охлаждали смесь на ледяной бане. К смеси по каплям добавляли 50% водный раствор NaOH (~ 20 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 30 °С, пока смесь доводили до конечной pH ~ 11. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ, сушили над NaSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (45 г, выход 100%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 210. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (с, 1 H), 6,04 (д, J=0,6 Гц, 1 H), 5,47 (дтд, J=6,8, 3,4, 3,4, 1,6 Гц, 1 H), 3,94 (с, 3 H), 3,24 - 3,32 (м, 2 H), 3,14 (дд, J=13,0, 5,3 Гц, 1 H), 2,47 (дт, J=14,2, 7,2 Гц, 1 H), 1,50-1,61 (м, 1 H), 1,32 (д, J=6,4 Гц, 4 H).

[00115] Пример 1-1



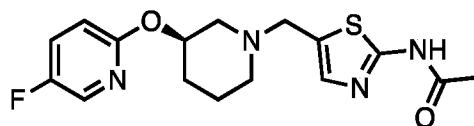
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** К суспензии 4-метокси-6-(((3*R*,5*S*)-5-метилпирролидин-3-ил)окси)пиримидин гидрохлорида (9,26 г, 37,7 ммоль) и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида (7,55 г, 39,6 ммоль) в ацетонитриле (95,0 мл) добавляли триэтиламин (11,4 г, 113,1 ммоль) и смесь нагревали до 55 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, смесь фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором NH₄C (водн.). Водный слой снова экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали над SiO₂ (10-70% EtOAc: этанол (3:1 об/об)/гептан) с получением пенистого белого остатка. Вещество растворяли в теплом метаноле и при охлаждении выпадал твердый осадок. Твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (4,32 г, выход 31%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,76 (шир. с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,31-5,38 (м, 1H), 4,08-4,17 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,59 (д, *J*=14,65 Гц, 1H), 3,14 (д, *J*=11,60 Гц, 1H), 2,61 (дд, *J*=6,10, 11,60 Гц, 1H), 2,48-2,57 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,64-1,72 (м, 1H), 1,26 (д, *J*=6,10 Гц, 3H).

[00116] Пример 1-2



(*S*)-*N*-(5-((3-((5-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *tert*-бутил (*S*)-3-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата, 2,5-дифторпиридина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 351. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,55 (с, 1H), 7,93 (д, *J*=3,05 Гц, 1H), 7,30 (дд, *J*=3,36, 7,78, 9,00 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,68 (дд, *J*=3,66, 8,55 Гц, 1H), 5,07 (тт, *J*=3,97, 8,24 Гц, 1H), 3,68-3,82 (м, 2H), 2,94-3,01 (м, 1H), 2,62-2,72 (м, 1H), 2,36 (шир. т, *J*=9,16 Гц, 1H), 2,31-2,33 (м, 3H), 2,23-2,30 (м, 1H), 1,94-2,06 (м, 1H), 1,78-1,87 (м, 1H), 1,58-1,72 (м, 1H), 1,45-1,56 (м, 1H).

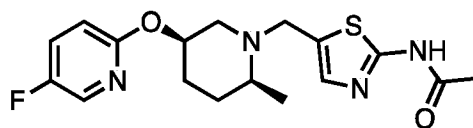
[00117] Пример 1-3



(*R*)-*N*-(5-((3-((5-фторпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *tert*-бутил (*R*)-3-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата, 2,5-дифторпиридина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 351. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,50 (с, 1H), 7,93 (д, *J*=3,05 Гц, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,68 (дд, *J*=3,36, 8,85 Гц, 1H), 5,07 (тт, *J*=3,97, 8,24 Гц, 1H), 3,64-3,86 (м, 2H), 2,90-3,06 (м, 1H), 2,61-2,76

(м, 1H), 2,33-2,43 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,24-2,30 (м, 1H), 1,93-2,07 (м, 1H), 1,74-1,91 (м, 1H), 1,61-1,70 (м, 1H), 1,45-1,56 (м, 1H).

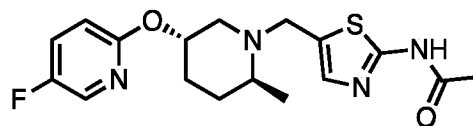
[00118] Пример 1-4



***N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((5-фторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил (2*S*,5*R*)-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата, 2,5-дифторпиридина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 365. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,32 (шир. с, 1H), 7,90 (д, *J*=3,1 Гц, 1H), 7,35-7,27 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,77 (дд, *J*=3,7, 9,2 Гц, 1H), 5,17-5,03 (м, 1H), 4,03-3,82 (м, 2H), 2,97 (дд, *J*=4,3, 12,2 Гц, 1H), 2,60 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,95-1,82 (м, 1H), 1,75-1,61 (м, 4H), 1,21 (д, *J*=6,1 Гц, 3H).

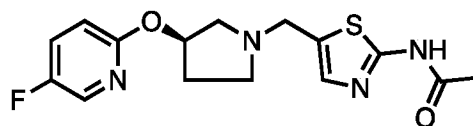
[00119] Пример 1-5



***N*-(5-(((2*S*,5*S*)-5-((5-фторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

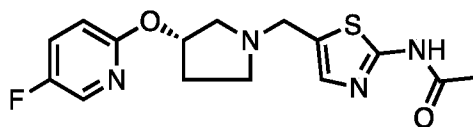
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил (2*S*,5*S*)-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата, 2,5-дифторпиридина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 365. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,15 (шир. с, 1H), 7,93 (д, *J*=3,66 Гц, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,61 (дд, *J*=3,36, 8,85 Гц, 1H), 4,96-5,05 (м, 1H), 4,00 (д, *J*=14,65 Гц, 1H), 3,89 (д, *J*=14,65 Гц, 1H), 3,17 (шир. дд, *J*=2,75, 10,68 Гц, 1H), 2,33-2,41 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,21 (т, *J*=10,07 Гц, 1H), 2,13-2,18 (м, 1H), 1,75-1,81 (м, 1H), 1,33-1,53 (м, 2H), 1,22 (д, *J*=6,10 Гц, 3H).

[00120] Пример 1-6



(*R*)-*N*-(5-((3-((5-фторпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(*R*)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата, 2,5-дифторпиридина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 337. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,66 (с, 1H), 7,93 (д, *J*=3,05 Гц, 1H), 7,30 (дд, *J*=3,05, 7,63, 8,85 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,68 (дд, *J*=3,66, 9,16 Гц, 1H), 5,32-5,43 (м, 1H), 3,71-3,98 (м, 2H), 2,96 (дд, *J*=6,10, 10,99 Гц, 1H), 2,87 (м, 1H), 2,78 (дд, *J*=2,75, 10,68 Гц, 1H), 2,51-2,61 (м, 1H), 2,20-2,42 (м, 4H), 1,91-2,02 (м, 1H).

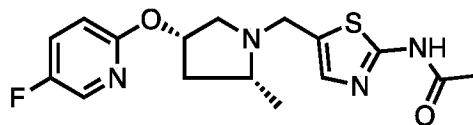
[00121] Пример 1-7



(*S*)-*N*-(5-((3-((5-фторпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(*S*)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата, 2,5-дифторпиридина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-

МС (ИЭР): [M+H] 337. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,66 (с, 1H), 7,93 (д, J=3,05 Гц, 1H), 7,30 (ддд, J=3,05, 7,94, 9,16 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,68 (дд, J=3,66, 9,16 Гц, 1H), 5,32-5,43 (м, 1H), 3,77-3,92 (м, 2H), 2,96 (дд, J=6,10, 10,38 Гц, 1H), 2,83-2,90 (м, 1H), 2,78 (дд, J=2,75, 10,68 Гц, 1H), 2,51-2,62 (м, 1H), 2,26-2,39 (м, 4H), 1,90-2,02 (м, 1H).

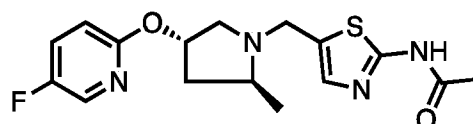
[00122] Пример 1-8



***N*-(5-(((2*R*,4*S*)-4-((5-фторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*R*,4*S*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2,5-дифторпиридина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 351. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,57 (шир. с, 1H), 7,92 (д, J=3,05 Гц, 1H), 7,27-7,33 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,71 (дд, J=3,66, 9,16 Гц, 1H), 5,22-5,29 (м, 1H), 4,13 (д, J=14,65 Гц, 1H), 3,60 (д, J=14,04 Гц, 1H), 3,14 (д, J=10,99 Гц, 1H), 2,61 (дд, J=6,41, 11,29 Гц, 1H), 2,47-2,57 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,63-1,72 (м, 1H), 1,26 (д, J=6,10 Гц, 3H).

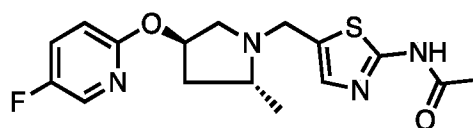
[00123] Пример 1-9



***N*-(5-(((2*S*,4*S*)-4-((5-фторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2,5-дифторпиридина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 351. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,04 (шир. с, 1H), 7,93 (д, J=3,05 Гц, 1H), 7,27-7,34 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,63 (дд, J=3,66, 9,16 Гц, 1H), 5,22-5,33 (м, 1H), 4,11 (дд, J=1,22, 14,04 Гц, 1H), 3,55-3,67 (м, 2H), 2,79-2,88 (м, 1H), 2,40 (дд, J=4,58, 10,68 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,07 (ддд, J=1,83, 6,26, 13,89 Гц, 1H), 1,90 (ддд, J=7,63, 9,92, 13,58 Гц, 1H), 1,20 (д, J=6,10 Гц, 3H).

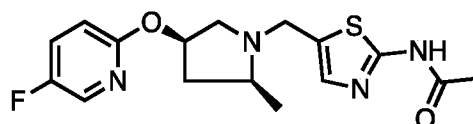
[00124] Пример 1-10



***N*-(5-(((2*R*,4*R*)-4-((5-фторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*R*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2,5-дифторпиридина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 351. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,14 (с, 1H), 7,93 (д, J=3,05 Гц, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,63 (дд, J=3,66, 9,16 Гц, 1H), 5,15-5,38 (м, 1H), 4,02-4,25 (м, 1H), 3,46-3,78 (м, 2H), 2,73-3,08 (м, 1H), 2,40 (дд, J=4,27, 10,38 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,03-2,11 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,10 Гц, 3H).

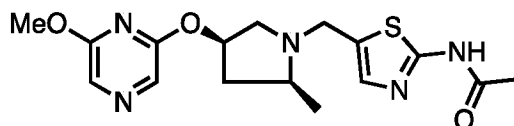
[00125] Пример 1-11



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2,5-дифторпиридина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): 351. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,07 (с, 1H), 7,92 (д, *J*=3,05 Гц, 1H), 7,27-7,33 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,71 (дд, *J*=3,66, 9,16 Гц, 1H), 5,23-5,28 (м, 1H), 4,06-4,18 (м, 1H), 3,59 (д, *J*=14,65 Гц, 1H), 3,14 (д, *J*=10,99 Гц, 1H), 2,61 (дд, *J*=6,41, 11,29 Гц, 1H), 2,48-2,56 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,65-1,73 (м, 1H), 1,26 (д, *J*=5,49 Гц, 3H).

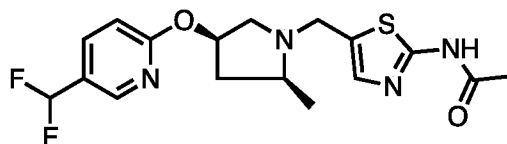
[00126] Пример 1-12



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиразин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-хлор-6-метоксипиразина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,68 (шир. с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,22-5,33 (м, 1H), 4,12-4,17 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,61 (д, *J*=14,04 Гц, 1H), 3,19 (д, *J*=10,99 Гц, 1H), 2,65 (дд, *J*=6,10, 10,99 Гц, 1H), 2,52-2,60 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,68-1,77 (м, 1H), 1,27 (д, *J*=5,49 Гц, 3H).

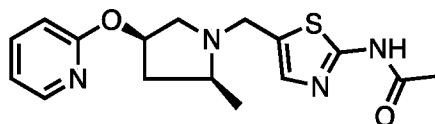
[00127] Пример 1-13



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

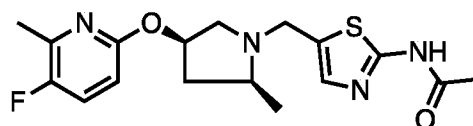
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-хлор-5-(дифторметил)пиридина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 383. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,87 (шир. с, 1H), 8,19-8,23 (м, 1H), 7,69 (дд, *J*=2,44, 8,55 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,82 (д, *J*=9,16 Гц, 1H), 6,61 (т, *J*=56,20 Гц, 1H), 5,34-5,40 (м, 1H), 4,14 (д, *J*=13,43 Гц, 1H), 3,59 (д, *J*=14,65 Гц, 1H), 3,15 (д, *J*=10,99 Гц, 1H), 2,63 (дд, *J*=6,41, 11,29 Гц, 1H), 2,50-2,59 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,27 (д, *J*=6,10 Гц, 3H).

[00128] Пример 1-14



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-фторпиридина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 333. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,85 (шир. с, 1H), 8,06-8,12 (м, 1H), 7,47-7,57 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,78-6,86 (м, 1H), 6,71-6,76 (м, 1H), 5,28-5,40 (м, 1H), 4,09-4,18 (м, 1H), 3,61 (д, *J*=14,65 Гц, 1H), 3,16 (д, *J*=11,60 Гц, 1H), 2,64 (дд, *J*=6,71, 10,99 Гц, 1H), 2,50-2,58 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,66-1,74 (м, 1H), 1,26 (д, *J*=5,49 Гц, 3H).

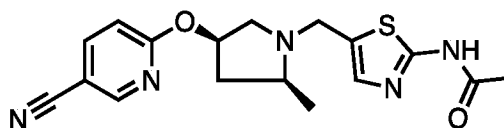
[00129] Пример 1-15



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 6-хлор-3-фтор-2-метилпиридин и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 365. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,10 (шир. с, 1H), 7,24 (шир. с, 1H), 7,20 (т, *J*=8,37 Гц, 1H), 6,51 (дд, *J*=2,75, 8,85 Гц, 1H), 5,25-5,32 (м, 1H), 4,14 (шир. д, *J*=14,04 Гц, 1H), 3,55-3,67 (м, 1H), 3,13 (шир. д, *J*=10,99 Гц, 1H), 2,57-2,69 (м, 1H), 2,49-2,56 (м, 2H), 2,35 (д, *J*=3,05 Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,63-1,74 (м, 1H), 1,24-1,29 (м, 3H).

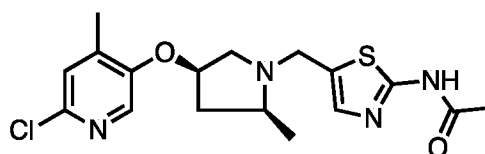
[00130] Пример 1-16



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-цианопиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 6-фторникотинитрила и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 358. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,82 (шир. с, 1H), 8,42 (д, *J*=2,44 Гц, 1H), 7,68-7,78 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,82 (д, *J*=8,55 Гц, 1H), 5,32-5,43 (м, 1H), 4,07-4,19 (м, 1H), 3,58 (д, *J*=14,04 Гц, 1H), 3,15 (д, *J*=10,99 Гц, 1H), 2,49-2,67 (м, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,65-1,74 (м, 1H), 1,26 (д, *J*=5,49 Гц, 3H).

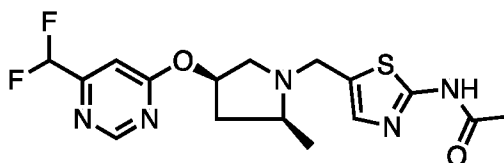
[00131] Пример 1-17



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлор-4-метилпиридин-3-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-хлор-5-фтор-4-метилпиридин и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 381. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,50 (шир. с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,67-4,77 (м, 1H), 4,12 (д, *J*=14,04 Гц, 1H), 3,57 (шир. с, *J*=14,04 Гц, 1H), 3,18 (д, *J*=10,99 Гц, 1H), 2,49-2,66 (м, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,74 (ддд, *J*=3,97, 8,70, 12,97 Гц, 1H), 1,26 (д, *J*=6,10 Гц, 3H).

[00132] Пример 1-18

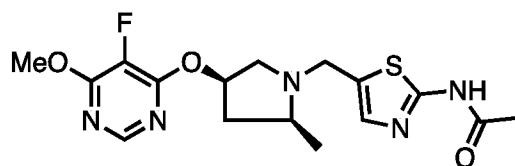


***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(диформетил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-(диформетил) пиримидина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 384. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,98 (шир.

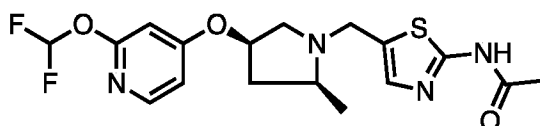
с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,47 (т, $J=55,55$ Гц, 1H), 5,37-5,49 (м, 1H), 4,14 (д, $J=14,65$ Гц, 1H), 3,58 (д, $J=14,04$ Гц, 1H), 3,16 (д, $J=11,60$ Гц, 1H), 2,50-2,73 (м, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,27 (д, $J=5,49$ Гц, 3H).

[00133] Пример 1-19



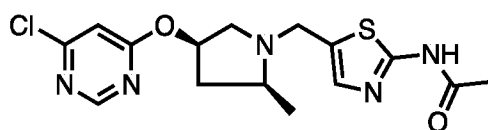
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фтор-6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-5-фтор-6-метоксипиримидина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 382. 1H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ 12,07 (шир. с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,31-5,41 (м, 1H), 4,09-4,14 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,60 (д, $J=14,65$ Гц, 1H), 3,19 (д, $J=10,99$ Гц, 1H), 2,68 (дд, $J=6,41, 11,29$ Гц, 1H), 2,51-2,61 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,73-1,82 (м, 1H), 1,26 (д, $J=6,10$ Гц, 3H).

[00134] Пример 1-20



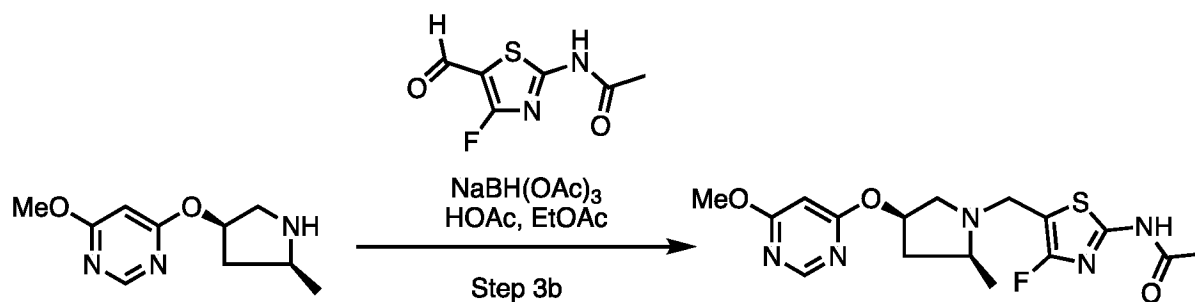
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((2-(дифторметокси)пиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-бром-2-(дифторметокси)пиридина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 399. 1H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,38 (шир. с, 1H), 7,95 (д, $J=5,49$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=72,64$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,58-6,61 (м, 1H), 6,22 (д, $J=2,44$ Гц, 1H), 4,66-4,75 (м, 1H), 4,11-4,16 (м, 1H), 3,61 (д, $J=14,04$ Гц, 1H), 3,18 (д, $J=10,99$ Гц, 1H), 2,49-2,68 (м, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,70 (м, 1H), 1,26 (д, $J=5,49$ Гц, 3H).

[00135] Пример 1-21



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2,4-дихлорпиридина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 368. 1H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,77 (д, $J=1,22$ Гц, 1H), 5,30-5,48 (м, 1H), 4,13 (д, $J=14,04$ Гц, 1H), 3,56 (д, $J=14,04$ Гц, 1H), 3,14 (д, $J=10,99$ Гц, 1H), 2,47-2,73 (м, 3H), 1,66-1,72 (м, 1H), 1,26 (д, $J=6,10$ Гц, 3H).

[00136] Пример 1-22

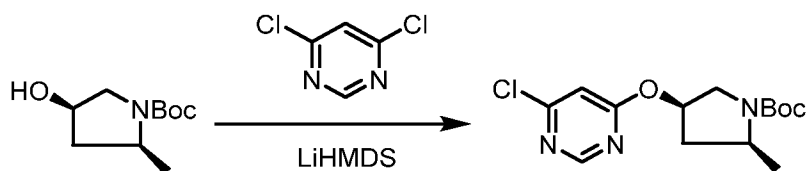


***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** К смеси неочищенного 4-метокси-6-[(3*R*,5*S*)-5-метилпирролидин-3-ил]оксипиримидин трифторацетата (1,65 г, 2,81 ммоль; промежуточное соединение 3, получение 2) и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамид (429 мг, 2,28 ммоль, полученный в соответствии с описанными в литературе процедурами в WO2018/140299A1) в EtOAc (20 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,19 мл, 6,84 ммоль). Смесь нагревали при 50 °C в течение 5 минут и затем охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,45 г, 6,84 ммоль). Смесь нагревали до 50 °C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (водн.) и EtOAc. Водный слой удаляли и обратно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали со смесью гептан/EtOAc, получая твердое вещество розового цвета (329 мг). Маточный раствор концентрировали *in vacuo* и остаток очищали над SiO₂ (50% EtOAc/гептан) с получением твердого вещества желтого цвета (98 мг). Твердое вещество (427 мг) растворяли в MeOH (30 мл) и обрабатывали древесным углем. Суспензию фильтровали через целит и элюент концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (402 мг, выход 46%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H]⁺ 382. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ 8,35 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,21-5,47 (м, 1H), 3,85-4,03 (м, 4H), 3,55 (д, *J*=14,56 Гц, 1H), 3,13 (д, *J*=11,29 Гц, 1H), 2,47-2,73 (м, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,52-1,72 (м, 1H), 1,23 (д, *J*=5,52 Гц, 3H).

ИЛИ

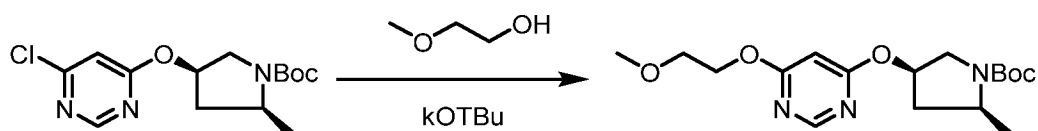
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Триацетоксиборгидрид натрия (100,3 г, 473,1 ммоль) добавляли к смеси 4-метокси-6-[(3*R*,5*S*)-5-метилпирролидин-3-ил]оксипиримидина (33 г, 158 ммоль) и уксусной кислоты (18,9 г, 315 ммоль, 18,0 мл) в EtOAc (743 мл) при 40 °C. Через 5 минут к смеси добавляли *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил) ацетамид (30,7 г, 163 ммоль). Через 2 часа при 40 °C смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси медленно добавляли раствор 1 н HCl (315 мл). Водный слой отделяли и органический слой дополнительно экстрагировали 1 н HCl (150 мл). Объединенные слои HCl обрабатывали 50% NaOH до конечного значения pH ~ 11 при охлаждении на ледяной бане. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ и органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с MeOH, получая твердое вещество розового цвета. Твердое вещество очищали двумя порциями над SiO₂ (220 г, 20%→60% гептан/(3:1 EtOAc:EtOH, 2% NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения (29 г, выход 48%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H]⁺ 382. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,16 (шир. с, 1 H), 8,36-8,41 (м, 1 H), 6,04-6,08 (м, 1 H), 5,28-5,39 (м, 1 H), 3,98 (д, *J*=14,6 Гц, 1 H), 3,89-3,94 (м, 3 H), 3,64 (д, *J*=14,6 Гц, 1 H), 3,16 (д, *J*=11,1 Гц, 1 H), 2,65 (дд, *J*=11,1, 6,1 Гц, 1 H), 2,48-2,57 (м, 2 H), 2,29-2,34 (м, 3 H), 1,60-1,72 (м, 2 H), 1,20-1,29 (м, 4 H). ¹⁹F ЯМР: (471 МГц, CDCl₃) δ -116 (с, 1F).

[00137] Промежуточное соединение 5



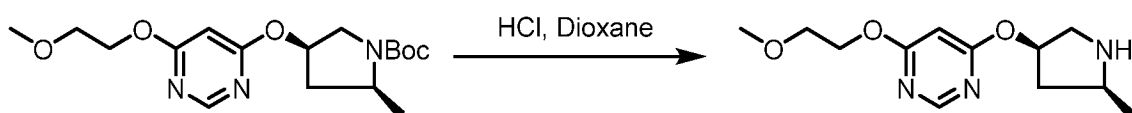
трет-бутил (2S,4R)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат: В круглодонную колбу объемом 1 л загружали трет-бутил (2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (40 г, 198,75 ммоль) в ТГФ (100 мл), добавляли раствор LiHMDS (1 М, 198,75 мл) при комнатной температуре и смесь нагревали до 60 °С, и перемешивали 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, добавляли 4,6-дихлорпиримидин (29,61 г, 198,75 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов при 60 °С, а затем при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили NH_4Cl (насыщ.) при комнатной температуре, разбавляли EtOAc и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2X), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток адсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью следующего градиента EtOAc/гептан (0 → 20 → 100%) с получением указанного в заголовке соединения (35,5 г, 113,3 ммоль, выход 57%). ЖХ-МС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]$ 313,1. ^1H ЯМР: (500 МГц, CDCl_3) δ 8,57 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,58 (тт, $J=5,5, 2,1$ Гц, 1H), 3,95-4,14 (м, 1H), 3,78 (шир. с, 1H), 3,57 (шир. с, 1H), 2,36-2,45 (м, 1H), 1,92 (шир. д, $J=14,0$ Гц, 1H), 1,59 (с, 1H), 1,43-1,49 (м, 9H), 1,33 м. д. (шир. д, $J=6,1$ Гц, 3H).

[00138] Промежуточное соединение 6



трет-бутил(2S,4R)-4-((6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат: В круглодонную колбу объемом 500 мл загружали 2-метоксиэтанол (6,32 г, 83,08 ммоль, 6,52 мл) в ТГФ (200 мл), добавляли трет-бутоксид калия (9,32 г, 83,08 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 30 минут при 60 °С. Смесь охлаждали до 0 °С и добавляли трет-бутил(2S,4R)-4-(6-хлорпиримидин-4-ил)окси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (23,70 г, 75,53 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили водой, после чего добавляли EtOAc и солевой раствор. Слой разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали над силикагелем с градиентом EtOAc/гептан (0 → 50%) с получением указанного в заголовке соединения (16,5 г, 46,7 ммоль, выход 62%). ЖХ-МС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]$ 354,2. ^1H ЯМР: (500 МГц, CDCl_3) δ 8,40 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,48-5,53 (м, 1H), 4,48-4,51 (м, 2H), 3,97-4,07 (м, 1H), 3,68-3,79 (м, 3H), 3,50-3,63 (м, 1H), 3,42-3,44 (м, 3H), 2,37 (шир. с, 1H), 1,90 (шир. д, $J=14,0$ Гц, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,24-1,36 (м, 5H), 0,86-0,90 м.д. (м, 1H).

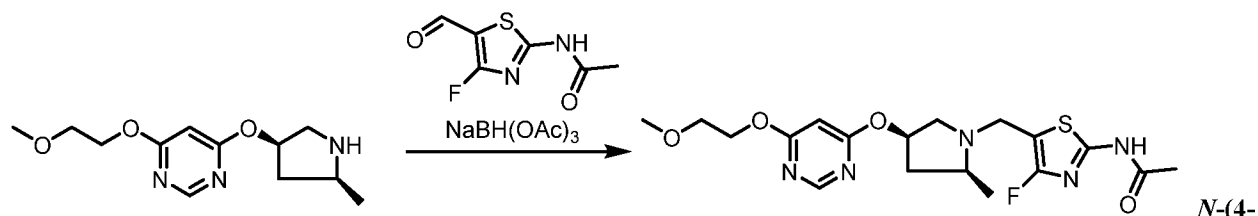
[00139] Промежуточное соединение 7



4-(2-метоксиэтокси)-6-(((3R,5S)-5-метилпирролидин-3-ил)окси)пиримидин: В круглодонную колбу объемом 2 л загружали трет-бутил(2S,4R)-4-[6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-ил]окси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (28,58 г, 80,87 ммоль) в ДХМ и охлаждали до 0 °С. Затем добавляли раствор хлористого водорода (4 М в диоксане, 202,18 мл). По завершении реакции смесь концентрировали, разбавляли водой и доводили pH ~ 11 с помощью 50% NaOH. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, сушили над

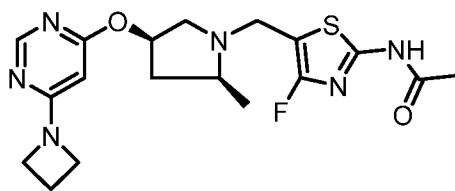
сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (19,21 г, 75,84 ммоль, выход 93%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 254,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,40 (дддд, J=6,8, 5,1, 3,4, 1,2 Гц, 1H), 4,47-4,51 (м, 2H), 3,70-3,74 (м, 2H), 3,42-3,43 (м, 3H), 3,22 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,12-3,19 (м, 1H), 3,00-3,05 (м, 1H), 2,42 (дт, J=14,2, 7,2 Гц, 1H), 1,69 (шир. с, 2H), 1,45 (дддд, J=14,0, 7,9, 3,1, 1,2 Гц, 1H), 1,27 д.м. (д, J=6,7 Гц, 3H).

[00140] Пример 1-23



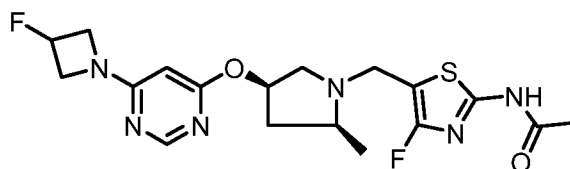
фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-(2-метоксиэтоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Триацетоксиборгидрид натрия (48,22 г, 227,52 ммоль) добавляли к смеси 4-(2-метоксиэтоксипиримидин-6-[(3R,5S)-5-метилпирролидин-3-ил]окси)пиридина (19,21 г, 75,84 ммоль) и уксусной кислоты (9,11 г, 151,68 ммоль, 8,7 мл) в EtOAc (321,48 г, 3,65 моль, 357 мл) при температуре 40 °С. Через 5 минут к смеси добавляли N-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамид (14,70 г, 78,12 ммоль) при температуре 40 °С. Через 30 мин реакционная смесь становилась розового цвета. Через 2 часа при 40 °С реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли 1М HCl (~ 50 мл до прекращения выделения пузырьков), чтобы погасить реакцию. Отделяли водный слой от органического и экстрагировали органические слои с помощью ~ 75 мл 1 М HCl. Собирали водный слой и доводили pH до ~ 11-12 с помощью 50% NaOH (~ 75 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, сушили органические слои над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали над силикагелем градиентом гептан/[EtOAc/EtOH (3:1)] масс./1% TEA (0 → 50 → 100%) с получением указанного в заголовке соединения (25 г, 58,76 ммоль, выход 77%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 426,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 10,48 (шир. с, 1H), 8,36 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,30-5,35 (м, 1H), 4,45-4,48 (м, 2H), 3,97 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,70-3,73 (м, 2H), 3,64 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,42 (с, 3H), 3,15 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,66 (дд, J=11,0, 6,1 Гц, 1H), 2,48-2,55 (м, 2H), 2,28-2,30 (м, 3H), 1,57-1,62 (м, 6H), 1,24 (д, J=6,1 Гц, 3H), -0,12-0,01 (м, 1H).

[00141] Пример 1-24



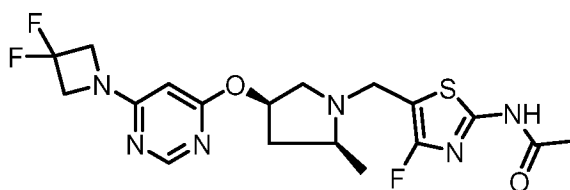
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-(азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1-23 из трет-бутил (2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4,6-дихлорпиримидина, азетидина и N-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 407. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,12 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,25-5,29 (м, 1H), 4,05-4,09 (м, 4H), 4,07-4,08 (м, 1H), 3,64 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,17 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,59-2,63 (м, 3H), 2,43-2,47 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,64-1,67 (м, 1H), 1,28 (д, J=5,5 Гц, 3H).

[00142] Пример 1-25



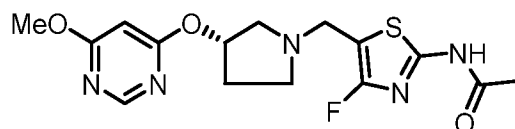
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(3-фторацетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1-23 из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4,6-дихлорпиримидина, 3-фторацетидина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 425. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,12 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,25-5,29 (м, 1H), 4,05-4,09 (м, 4H), 4,07-4,08 (м, 1H), 3,64 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,17 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,59-2,63 (м, 3H), 2,43-2,47 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,64-1,67 (м, 1H), 1,28 (д, J=5,5 Гц, 3H).

[00143] Пример 1-26



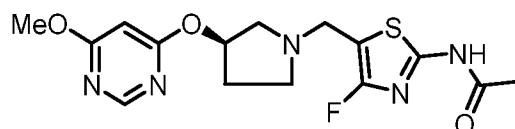
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((3,3-дифторацетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1-23 из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4,6-дихлорпиримидина, 3,3-дифторацетидина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 443,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,20 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,26-5,29 (м, 1H), 4,36-4,41 (м, 4H), 3,93-3,97 (м, 1H), 3,51-3,58 (м, 1H), 3,10-3,12 (м, 1H), 2,45-2,65 (м, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,57-1,62 (м, 1H), 1,23 (д, J=5,5 Гц, 3H).

[00144] Пример 1-27



(*S*)-*N*-(4-фтор-5-(((3-((6-метокси)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (*S*)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метокси-пиримидина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 368. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,36 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,42-5,47 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,75-3,78 (м, 2H), 2,99-3,02 (м, 1H), 2,83-2,90 (м, 2H), 2,62-2,64 (м, 1H), 2,36-2,38 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,96-1,98 (м, 1H).

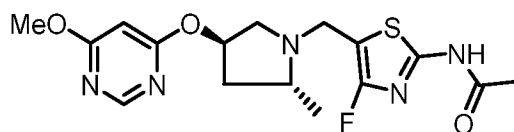
[00145] Пример 1-28



(*R*)-*N*-(4-фтор-5-(((3-((6-метокси)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(*R*)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метокси-пиримидина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 368. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,36 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,46-

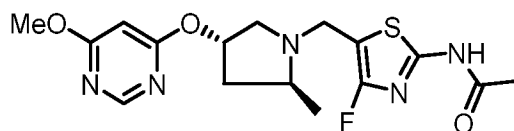
5,42 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,78-3,71 (м, 2H), 3,00-2,96 (м, 1H), 2,88-2,87 (м, 1H), 2,83-2,80 (м, 1H), 2,62-2,57 (м, 1H), 2,40-2,32 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,99-1,93 (м, 1H).

[00146] Пример 1-29



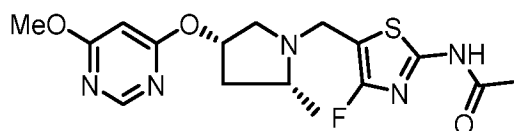
***N*-(4-фтор-5-(((2*R*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*R*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 382. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ: 10,71 (шир. с, 1H), 8,39 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,33-5,35 (м, 1H), 3,93-3,97 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,62-3,66 (м, 2H), 2,81-2,86 (м, 1H), 2,41-2,51 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,01-2,07 (м, 1H), 1,83-1,91 (м, 1H), 1,15-1,22 (м, 3H).

[00147] Пример 1-30



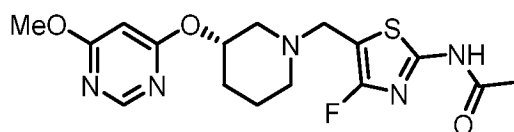
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*S*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из пирозин-*трет*-бутил (2*S*,4*S*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 382. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,35 (д, J=0,75 Гц, 1H), 6,07 (д, J=1,00 Гц, 1H), 5,28-5,37 (м, 1H), 5,28-5,37 (м, 1H), 3,90-4,00 (м, 4H), 3,67 (д, J=14,81 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=6,27, 11,04 Гц, 1H), 2,88 (тд, J=6,02, 10,29 Гц, 1H), 2,53 (дд, J=4,02, 11,04 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,09 (ддд, J=1,76, 6,02, 13,80 Гц, 1H), 1,87 (ддд, J=7,28, 10,29, 13,80 Гц, 1H), 1,20 (д, J=6,27 Гц, 3H).

[00148] Пример 1-31



***N*-(4-фтор-5-(((2*R*,4*S*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2*R*,4*S*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 382. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,35 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,31-5,33 (м, 1H), 3,96-4,00 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,55-3,59 (м, 1H), 3,13-3,16 (м, 1H), 2,57-2,69 (м, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,62-1,65 (м, 1H), 1,25 (д, J = 5,6 Гц, 3H).

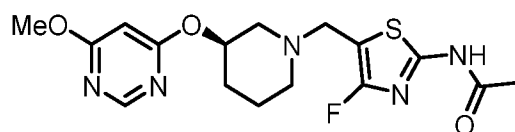
[00149] Пример 1-32



(*S*)-*N*-(4-фтор-5-((3-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(*S*)-3-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида.

ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 382. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,33 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,17-5,13 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,67-3,65 (м, 2H), 2,93-2,90 (м, 1H), 2,66-2,65 (м, 1H), 2,45-2,44 (с, 1H), 2,36-2,35 (с, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,96-1,95 (м, 1H), 1,85-1,84 (м, 1H), 1,67-1,58 (м, 2H).

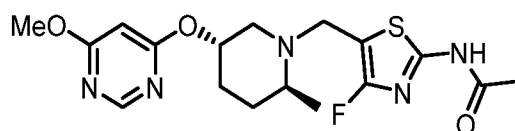
[00150] Пример 1-33



(*R*)-*N*-(4-фтор-5-((3-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (*R*)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 382. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,33 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,16-5,12 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 2,91 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 2,65 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 2,44-2,35 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,99-1,85 (м, 2H), 1,66-1,57 (м, 2H).

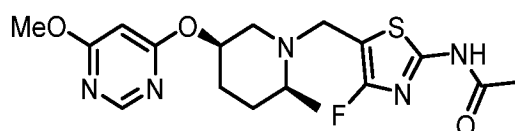
[00151] Пример 1-34



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,5*S*)-5-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,5*S*)-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 396. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,34 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,08-5,12 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,83-3,86 (м, 2H), 3,33-3,34 (м, 2H), 3,17-3,19 (м, 1H), 2,39-2,40 (м, 1H), 2,25-2,29 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,16 (м, 1H), 1,83-1,86 (м, 1H), 1,23 (д, J=6,0 Гц, 3H).

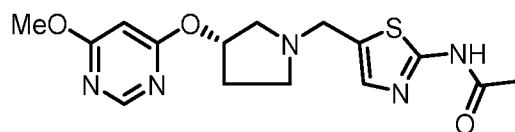
[00152] Пример 1-35



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,5*R*)-5-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,5*R*)-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(5-(хлорметил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 396. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 10,95 (шир. с, 1H), 8,37 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,20-5,24 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,90-3,94 (м, 1H), 3,79 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,98-3,01 (м, 1H), 2,55-2,63 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,88-1,91 (м, 1H), 1,62-1,70 (м, 3H), 1,20 (д, J=6,5 Гц, 3H).

[00153] Пример 1-36

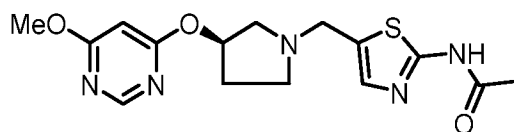


(*S*)-*N*-(5-((3-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (*S*)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 350. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,36 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,14 (с,

1H), 5,42-5,46 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,80-3,88 (м, 2H), 2,95-2,98 (м, 1H), 2,79-2,82 (м, 1H), 2,58-2,60 (м, 1H), 2,36-2,37 (м, 1H), 2,06-2,11 (м, 1H) 2,20 (с, 3H), 1,83-1,94 (м, 1H).

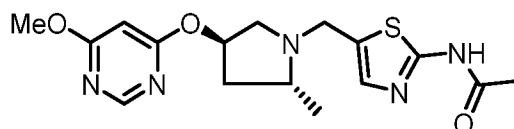
[00154] Пример 1-37



(R)-N-(5-((3-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(R)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метокси-пиримидина и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 350. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*4) δ 8,39 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 5,45-5,49 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,91-3,83 (м, 2H), 3,01-2,98 (м, 1H), 2,93-2,88 (м, 1H), 2,85-2,82 (м, 1H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,43-2,36 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,02-1,96 (м, 1H).

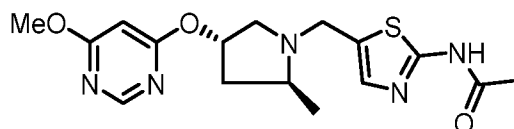
[00155] Пример 1-38



N-(5-(((2R,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-

ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2R,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метокси-пиримидина и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*4) δ 8,34 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,31-5,33 (м, 1H), 4,12 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,68 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,52-3,56 (м, 1H), 2,85-2,87 (м, 1H), 2,46-2,49 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,07-2,11 (м, 1H), 1,85-1,94 (м, 1H), 1,21 (д, J = 6,0 Гц, 3H).

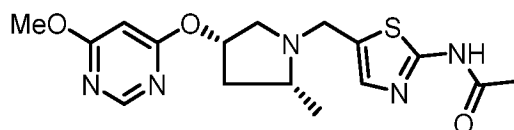
[00156] Пример 1-39



N-(5-(((2S,4S)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-

ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2S,4S)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метокси-пиримидина и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*4) δ 8,37 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,34-5,36 (м, 1H), 4,15 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,71 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,55-3,60 (м, 1H), 2,88-2,91 (м, 1H), 2,49-2,53 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,11-2,14 (м, 1H), 1,92-1,94 (м, 1H), 1,24 (д, J=6,0 Гц, 3H).

[00157] Пример 1-40

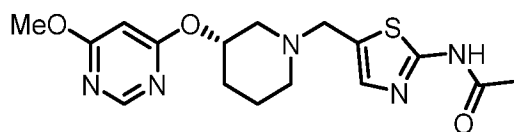


N-(5-(((2R,4S)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-

ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2R,4S)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метокси-пиримидина и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*4) δ 8,34 (с, 1H), 7,26

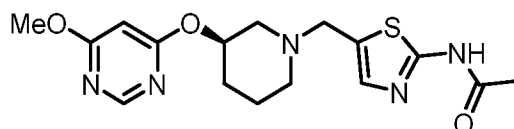
(с, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,30-5,33 (м, 1H), 4,11-4,15 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,52-3,55 (м, 1H), 3,08-3,11 (м, 1H), 2,54-2,65 (м, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,61-1,65 (м, 1H), 1,24 (д, J=5,5 Гц, 3H).

[00158] Пример 1-41



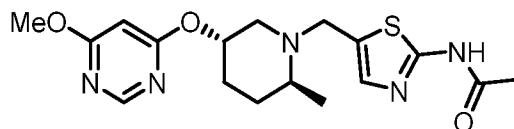
(S)-N-(5-((3-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (S)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и N-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,17 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,05 (шир. с, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,74-3,76 (м, 2H), 2,84-2,85 (м, 1H), 2,60-2,61 (м, 1H), 2,28-2,46 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,71-1,75 (м, 2H), 1,51-1,55 (м, 2H).

[00159] Пример 1-42



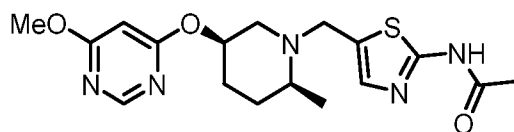
(R)-N-(5-((3-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(R)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и N-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,32 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,13-5,17 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,77-3,80 (м, 2H), 2,93 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 2,67-2,69 (м, 1H), 2,43-2,44 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,86-2,00 (м, 2H), 1,59-1,67 (м, 2H).

[00160] Пример 1-43



N-(5-(((2S,5S)-5-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2S,5S)-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и N-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 378. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,34 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,11-5,21 (м, 1H), 4,07-4,17 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,89-3,90 (м, 1H), 3,17-3,19 (м, 1H), 2,44-2,45 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,17-2,18 (м, 1H), 2,01-2,02 (м, 1H), 1,87-1,88 (м, 1H), 1,48-1,52 (м, 2H), 1,26 (д, J=6,0 Гц, 3H).

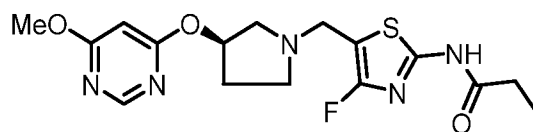
[00161] Пример 1-44



N-(5-(((2S,5R)-5-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2S,5R)-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и N-(5-(хлорметил)тиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 378. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,4 (шир. с, 1H),

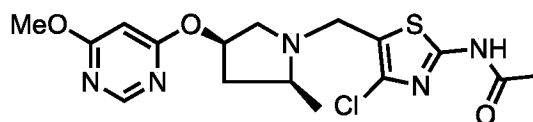
8,36 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,19-5,21 (м, 1H), 3,96 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,87 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 2,93-2,96 (м, 1H), 2,60-2,63 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,85-1,89 (м, 1H), 1,63-1,74 (м, 3H), 1,20 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).

[00162] Пример 1-45



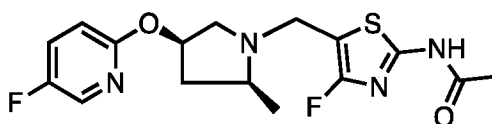
(*R*)-*N*-(4-фтор-5-(((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)пропионамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (*R*)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метокси-пиримидина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)пропионамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 382. 1H ЯМР: (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,36 (с, 1H), 6,13 (д, $J=0,75$ Гц, 1H), 5,38-5,49 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,68-3,82 (м, 2H), 2,99 (дд, $J=6,15, 11,17$ Гц, 1H), 2,79-2,93 (м, 2H), 2,55-2,66 (м, 1H), 2,46 (к, $J=7,53$ Гц, 2H), 2,29-2,40 (м, 1H), 1,91-2,03 (м, 1H), 1,19 (т, $J=7,65$ Гц, 3H).

[00163] Пример 1-46



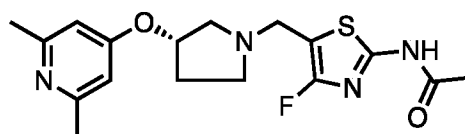
***N*-(4-хлор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-2-метокси-пиримидина и *N*-(4-хлор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 398. 1H ЯМР: (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,34 (д, $J=1,00$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J=0,75$ Гц, 1H), 5,28-5,40 (м, 1H), 4,04 (д, $J=14,56$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,56 (д, $J=14,56$ Гц, 1H), 3,07-3,17 (м, 1H), 2,51-2,73 (м, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,56-1,69 (м, 1H), 1,24 (д, $J=5,52$ Гц, 3H).

[00164] Пример 1-47



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2,5-дифторпиримидина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 369. 1H ЯМР: (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,95 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 6,77 (дд, $J=9,2, 3,2$ Гц, 1H), 5,21-5,24 (м, 1H), 3,96 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 3,56 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 3,10-3,13 (м, 1H), 2,54-2,68 (м, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,56-1,64 (м, 1H), 1,24 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).

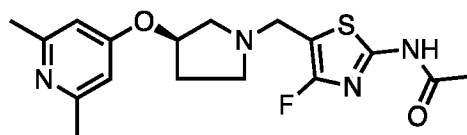
[00165] Пример 1-48



(*S*)-*N*-(5-(((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 4-хлор-2,6-диметилпиридина, *трет*-бутил(*S*)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 365,0. 1H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,27 (шир. с, 1H), 6,44 (с, 2H), 4,82-

4,86 (м, 1H), 3,76-3,79 (м, 2H), 2,99-3,03 (м, 1H), 2,94-2,98 (м, 1H), 2,82-2,86 (м, 1H), 2,76-2,78 (м, 1H), 2,48 (с, 6H), 2,29-2,34 (м, 4H), 1,95-2,01.

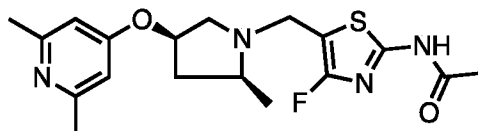
[00166] Пример 1-49



(R)-N-(5-((3-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид:

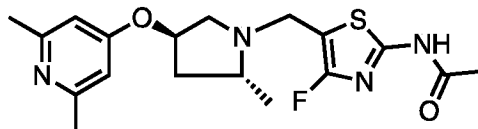
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 4-хлор-2,6-диметилпиридина, *трет*-бутил (R)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата и N-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 365,0. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 10,71 (шир. с, 1H), 6,43 (с, 2H), 4,82-4,83 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 2,84-3,01 (м, 1H), 2,75-2,82 (м, 2H), 2,63-2,64 (м, 1H), 2,47 (с, 6H), 1,97-2,31 (м, 4H), 1,86-1,95 (м, 1H).

[00167] Пример 1-50



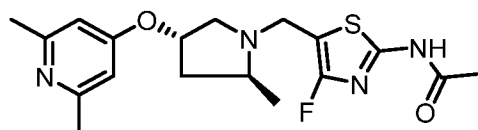
N-(5-(((2S,4R)-4-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 4-хлор-2,6-диметилпиридина, *трет*-бутил (2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, N-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 379,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 10,67 (шир. с, 1H), 6,45 (с, 2H), 4,71-4,73 (м, 1H), 3,96 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 3,65 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,17 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 2,53-2,65 (м, 3H), 2,50 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 1,66-1,69 (м, 1H), 1,24 (д, J = 6,0 Гц, 3H).

[00168] Пример 1-51



N-(5-(((2R,4R)-4-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 4-хлор-2,6-диметилпиридина, *трет*-бутил (2R,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и N-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 379,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,09 (шир. с, 1H), 6,39 (д, J = 2,8 Гц, 2H), 4,75-4,79 (м, 1H), 3,93-3,97 (м, 1H), 3,57-3,64 (м, 2H), 2,80-2,83 (м, 1H), 2,45-2,50 (м, 7H), 2,28 (с, 3H), 2,03-2,05 (м, 1H), 1,82-1,86 (м, 1H), 1,17 (д, J = 5,6 Гц, 3H).

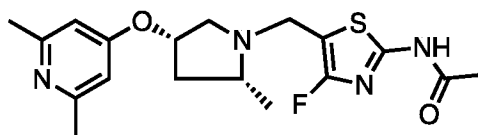
[00169] Пример 1-52



N-(5-(((2S,4S)-4-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2S,4S)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-бром-2,6-диметилпиридина и N-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 379. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,19 (с,

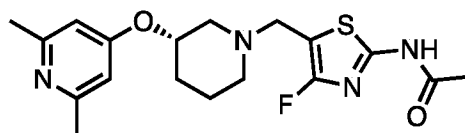
2H), 5,35-5,49 (м, 1H), 4,62-4,74 (м, 1H), 4,50-4,61 (м, 1H), 4,19 (шир. дд, J=5,14, 13,68 Гц, 1H), 3,93 (тд, J=5,99, 11,86 Гц, 1H), 3,63 (шир. д, J=13,80 Гц, 1H), 2,54-2,72 (м, 7H), 2,22 (с, 4H), 1,56 (д, J=6,27 Гц, 3H).

[00170] Пример 1-53



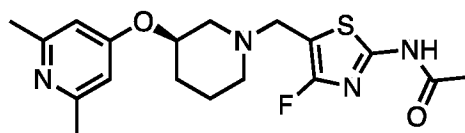
***N*-(5-(((2*R*,4*S*)-4-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 2,6-диметилпиридин-4-ола, *трет*-бутил (2*R*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 379,0. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 6,58 (с, 2H), 4,83-4,89 (м, 1H), 3,97 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,58 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,12-3,13 (м, 1H), 2,55-2,69 (м, 3H), 2,41 (с, 6H), 2,18 (с, 3H), 1,56-1,61 (м, 1H), 1,23 (д, J=5,6 Гц, 3H).

[00171] Пример 1-54



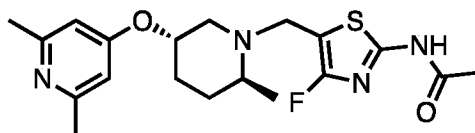
(*S*)-*N*-(5-((3-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 4-хлор-2,6-диметилпиридина, *трет*-бутил (*S*)-3-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 379,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 6,70 (с, 2H), 4,57-4,53 (м, 1H), 3,72-3,68 (м, 2H), 2,97 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 2,76-2,73 (м, 1H), 2,41-2,35 (м, 6H), 2,33-2,32 (м, 2H), 2,21-2,04 (м, 3H), 1,88 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,69-1,68 (м, 1H), 1,56 (м, 1H).

[00172] Пример 1-55



(*R*)-*N*-(5-((3-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 4-хлор-2,6-диметилпиридина, *трет*-бутил (*R*)-3-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 379,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 6,65 (с, 2H), 4,57-4,52 (м, 1H), 3,71-3,68 (м, 2H), 2,98-2,96 (м, 1H), 2,76-2,73 (м, 1H), 2,41 (с, 6H), 2,33-2,31 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,02-1,99 (м, 1H), 1,88-1,87 (м, 1H), 1,71-1,69 (м, 1H), 1,67-1,55 (м, 1H).

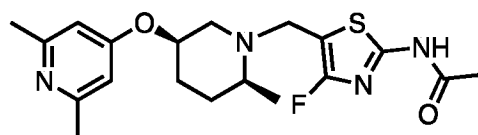
[00173] Пример 1-56



***N*-(5-(((2*S*,5*S*)-5-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 4-хлор-2,6-диметилпиридина, *трет*-бутил (2*S*,5*S*)-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 393,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 6,68 (с, 2H),

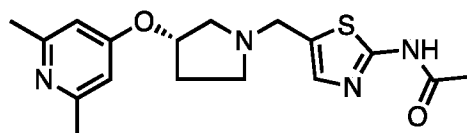
4,47-4,48 (м, 1H), 3,92-3,96 (м, 1H), 3,72-3,75 (м, 1H), 3,13-3,15 (м, 1H), 2,41 (с, 6H), 2,36-2,37 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,14-2,17 (м, 2H), 1,83-1,84 (м, 1H), 1,43-1,48 (м, 2H), 1,22 (д, J=6,4 Гц, 3H).

[00174] Пример 1-57



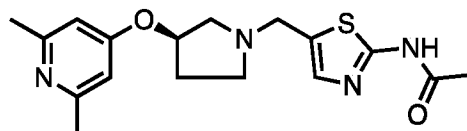
***N*-(5-(((2*S*,5*R*)-5-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 2,6-диметилпиридин-4-ола, *трет*-бутил (2*S*,5*S*)-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата, *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 393,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 6,66 (с, 2H), 4,61-4,63 (м, 1H), 3,78 (дд, J=15,0, 12,5 Гц, 2H), 2,93-2,96 (м, 1H), 2,55-2,62 (м, 2H), 2,39 (с, 6H), 2,18 (с, 3H), 1,83-1,95 (м, 1H), 1,66-1,73 (м, 3H), 1,20 (д, J=6,0 Гц, 3H).

[00175] Пример 1-58



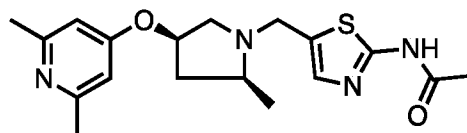
(*S*)-*N*-(5-((3-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид. Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 4-хлор-2,6-диметилпиридина, *трет*-бутил(*S*)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 347,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 11,25 (шир. с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,35 (с, 2H), 4,75-4,79 (м, 1H), 3,73-3,81 (м, 2H), 2,94-2,98 (м, 1H), 2,71-2,77 (м, 1H), 2,65-2,68 (м, 1H), 2,56-2,62 (м, 1H), 2,38 (с, 6H), 2,21-2,26 (м, 4H), 1,88-1,95 (м, 1H).

[00176] Пример 1-59



(*R*)-*N*-(5-((3-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 4-хлор-2,6-диметилпиридина, *трет*-бутил (*R*)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата, and *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 347,0. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,43 (шир. с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,42 (с, 2H), 4,85-4,82 (м, 1H), 3,88-3,84 (м, 2H), 3,02-3,01 (м, 1H), 3,04-3,03 (м, 1H), 2,82-2,80 (м, 1H), 2,74-2,73 (м, 1H), 2,72 (с, 6H), 2,45-2,32 (м, 4H), 2,30-1,99 (м, 1H).

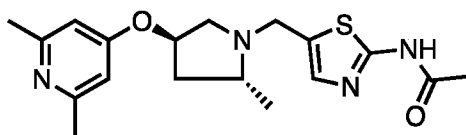
[00177] Пример 1-60



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 4-бром-2,6-диметилпиридина, *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(5-(хлорметил)тиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 361. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,29 (с, 1H),

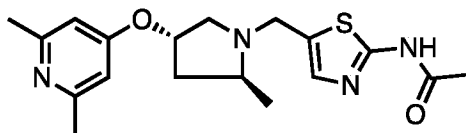
6,58 (с, 2H), 4,70-4,85 (м, 1H), 4,16 (дд, $J=1,00$, 14,06 Гц, 1H), 3,52-3,64 (м, 1H), 3,04-3,16 (м, 1H), 2,50-2,72 (м, 3H), 2,42 (с, 6H), 2,21 (с, 3H), 1,56-1,71 (м, 1H), 1,26 (д, $J=5,77$ Гц, 3H).

[00178] Пример 1-61



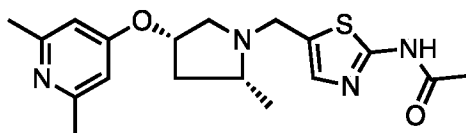
***N*-(5-(((2*R*,4*R*)-4-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 4-хлор-2,6-диметилпиридина, *трет*-бутил (2*R*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 361,0. 1H ЯМР: (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,94 (шир. с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,42 (с, 2H), 4,77-4,79 (м, 1H), 4,10-4,12 (м, 1H), 3,53-3,60 (м, 2H), 2,46-2,48 (м, 1H), 2,46 (с, 6H), 2,40-2,43 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,07-2,10 (м, 1H), 1,86-1,89 (м, 1H), 1,20 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H).

[00179] Пример 1-62



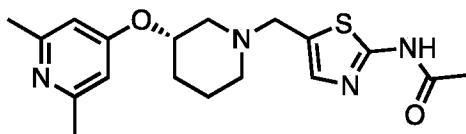
***N*-(5-(((2*S*,4*S*)-4-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 2,6-диметилпиридин-4-ола, *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 361,0. 1H ЯМР: (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,10 (с, 1H), 6,69 (с, 2H), 4,86 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,01 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,60 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 3,44 (дд, $J=11,5$, 6,5 Гц, 1H), 2,78-2,80 (м, 1H), 2,44-2,49 (м, 1H), 2,36 (с, 6H), 2,05 (с, 3H), 1,96-2,00 (м, 1H), 1,77-1,83 (м, 1H), 1,07 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).

[00180] Пример 1-63



***N*-(5-(((2*R*,4*S*)-4-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 4-хлор-2,6-диметилпиридина, *трет*-бутил(2*R*,4*S*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 361,0. 1H ЯМР: (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,30 (с, 1H), 6,60 (с, 2H), 4,88-4,94 (м, 1H), 4,15-4,18 (м, 1H), 3,58-3,61 (м, 1H), 3,11-3,13 (м, 1H), 2,61-2,68 (м, 3H), 2,43 (с, 6H), 2,22 (с, 3H), 1,60-1,63 (м, 1H), 1,27 (д, $J=5,5$ Гц, 3H).

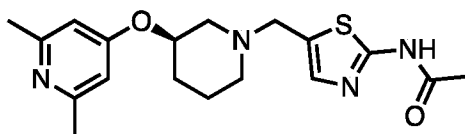
[00181] Пример 1-64



(*S*)-*N*-(5-((3-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 4-хлор-2,6-диметилпиридина, *трет*-бутил(*S*)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата и *N*-(5-формилтиазол-2-

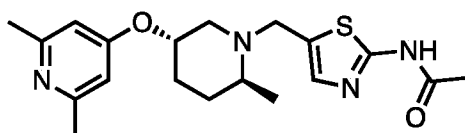
ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 361,0. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,02 (шир. с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,50 (с, 2H), 4,44-4,41 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 2H), 3,03 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 2,78 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 2,46-2,44 (м, 6H), 2,30-2,28 (м, 3H), 2,18-2,15 (м, 2H), 2,05 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 1,84-1,82 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,46 (м, 1H).

[00182] Пример 1-65



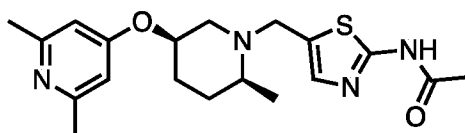
(R)-N-(5-((3-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 4-хлор-2,6-диметилпиридина, *трет*-бутил (R)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата и N-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 361,0. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 11,01 (шир. с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,54 (с, 2H), 4,44-4,46 (м, 1H), 3,68-3,78 (м, 2H), 2,94-2,96 (м, 1H), 2,74-2,76 (м, 1H), 2,47 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 2,15-2,30 (м, 2H), 2,02-2,14 (м, 2H), 1,51-1,68 (м, 2H).

[00183] Пример 1-66



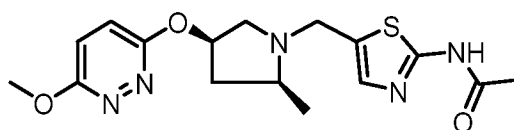
N-(5-(((2S,5S)-5-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 4-хлор-2,6-диметилпиридина, *трет*-бутил (2S,5S)-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата и N-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M + H] 375,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,23 (с, 1H), 6,55 (с, 2H), 4,38-4,42 (м, 1H), 4,09-4,13 (м, 1H), 3,70-3,74 (м, 1H), 3,13-3,15 (м, 1H), 2,35 (с, 6H), 2,33-2,34 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,13-2,14 (м, 1H), 2,01-2,07 (м, 1H), 1,83-1,86 (м, 1H), 1,45-1,53 (м, 2H), 1,24 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

[00184] Пример 1-67



N-(5-(((2S,5R)-5-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 2,6-диметилпиридин-4-ола, *трет*-бутил (2S,5S)-5-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата и N-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 375,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,22 (с, 1H), 6,62 (с, 2H), 4,57-4,59 (м, 1H), 3,91-3,95 (м, 1H), 3,79-3,85 (м, 1H), 2,87-2,90 (м, 1H), 2,65-2,67 (м, 1H), 2,53-2,58 (м, 1H), 2,38 (с, 6H), 2,19 (с, 3H), 1,83-1,92 (м, 1H), 1,68-1,80 (м, 3H), 1,20 (д, J = 6,0 Гц, 3H).

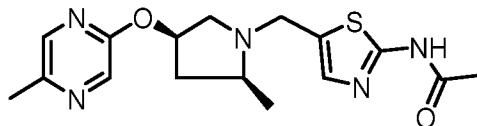
[00185] Пример 1-68



N-(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из

трет-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 3-хлор-6-метоксипиридазина и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*4) δ 7,11 (с, 2H), 5,33-5,37 (м, 1H), 3,98-4,02 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,57-3,60 (м, 1H), 3,20-3,22 (м, 1H), 2,62-2,74 (м, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,66-1,68 (м, 1H), 1,27 (д, J = 5,5 Гц, 3H).

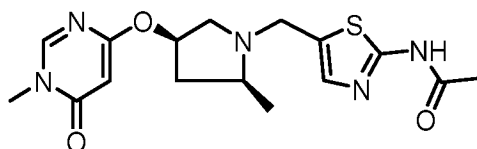
[00186] Пример 1-69



N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((5-метилпиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-хлор-5-метилпиразина и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 348,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*4) δ 8,05 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,27-5,30 (м, 1H), 4,13-4,15 (м, 1H), 3,54-3,57 (м, 1H), 3,09-3,12 (м, 1H), 2,57-2,66 (м, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,64-1,67 (м, 1H), 1,25 (д, J = 6,0 Гц, 3H).

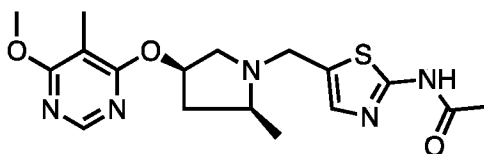
[00187] Пример 1-70



N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 6-хлор-3-метилпиримидин-4(3*H*)-она и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 363,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 11,95 (шир. с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,99 (шир. д, J = 4,3 Гц, 1H), 4,02 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 2,89 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 2,37-2,49 (м, 3H), 2,07-2,13 (м, 4H), 1,45 (с, 1H), 1,24 (с, 1H), 1,14 (д, J = 6,1 Гц, 4H), 0,01-0,05 (м, 1H).

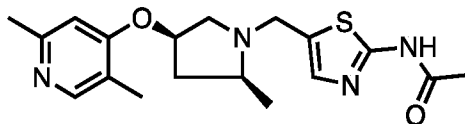
[00188] Пример 1-71



N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метокси-5-метилпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метокси-5-метилпиримидина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 378,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 12,30 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,77 (шир. дд, J = 12,8 Гц, 2H), 4,52 (шир. дд, J = 13,7, 5,2 Гц, 1H), 3,92 (с, 4H), 3,60-3,79 (м, 2H), 2,82 (дт, J = 14,2, 7,2 Гц, 1H), 2,16 (с, 4H), 1,96 (с, 3H), 1,85-1,93 (м, 1H), 1,38-1,48 (м, 4H).

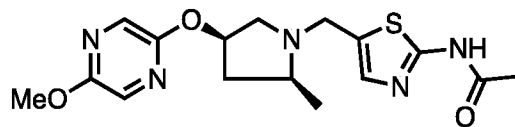
[00189] Пример 1-72



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((2,5-диметилпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-**

ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2 из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-2,5-диметилпиридина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 361. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,00 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,90-4,91 (м, 1H), 4,15 (д, *J*=14,0 Гц, 1H), 3,61 (д, *J*=14,4 Гц, 1H), 3,14 (д, *J*=10,8 Гц, 1H), 2,62-2,73 (м, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,61-1,68 (м, 1H), 1,26 (д, *J*=5,6 Гц, 3H).

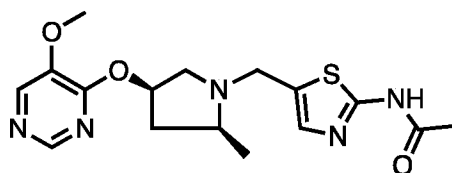
[00190] Пример 1-73



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-метоксипирозин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-хлор-5-метоксипирозина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,85-7,86 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 5,09-5,14 (м, 1H), 4,01-4,04 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,42-3,46 (м, 1H), 2,90-2,93 (м, 1H), 2,39-2,44 (м, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,47-1,52 (м, 1H), 1,14 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H).

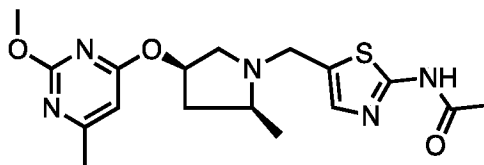
[00191] Пример 1-74



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-**

ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-5-метоксипиримидина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 364,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,95 (шир. с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,29-5,36 (м, 1H), 4,03 (д, *J* = 14,0 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,47 (шир. д, *J* = 14,0 Гц, 1H), 2,95 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 2,51-2,65 (м, 3H), 2,36-2,48 (м, 1H), 2,07-2,13 (м, 4H), 1,52 (ддд, *J* = 13,3, 9,3, 4,3 Гц, 1H), 1,23 (с, 1H), 1,15 (д, *J* = 6,1 Гц, 4H).

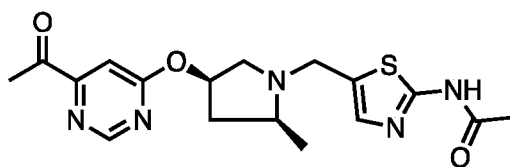
[00192] Пример 1-75



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((2-метокси-6-метилпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-**

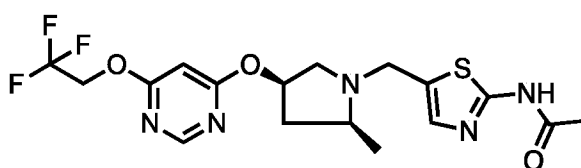
ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 378,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,30 (с, 1H), 7,63 (с, 2H), 6,06 (с, 1H), 5,44-5,60 (м, 2H), 4,75 (шир. дд, *J* = 13,4 Гц, 2H), 4,49 (шир. дд, *J* = 13,1, 4,6 Гц, 2H), 3,45-3,68 (м, 3H), 2,83 (дт, *J* = 14,6, 7,3 Гц, 2H), 2,54-2,62 (м, 2H), 2,44 (с, 5H), 2,16 (с, 3H), 1,75-1,87 (м, 2H), 1,40 (шир. д, *J* = 6,7 Гц, 3H).

[00193] Пример 1-76



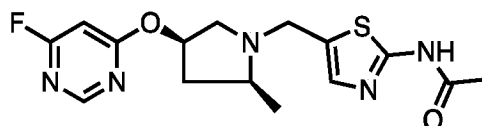
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-ацетилпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 1-(6-хлорпиримидин-4-ил)этанона и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 376,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,27-12,45 (м, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,19-7,29 (м, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,67 (шир. д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,51 (шир. с, 1H), 4,35-4,48 (м, 2H), 3,12 (шир. с, 1H), 2,80-3,00 (м, 2H), 2,60-2,65 (м, 3H), 2,16 (шир. с, 3H), 1,90 (шир. с, 2H), 1,36 (шир. д, J = 6,1 Гц, 3H).

[00194] Пример 1-77



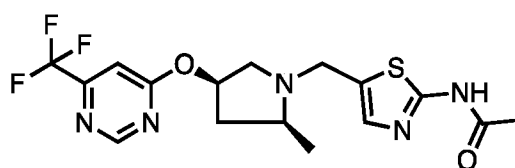
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2,2,2-трифторэтанола и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 432. ¹H ЯМР: (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,30 (шир. с, 1H), 7,63 (шир. с, 1H), 6,46-6,55 (м, 1H), 5,55 (шир. с, 1H), 5,02-5,15 (м, 2H), 4,76 (шир. с, J = 12,8 Гц, 1H), 3,49-3,71 (м, 1H), 2,74-2,96 (м, 1H), 2,52-2,71 (м, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,78-1,93 (м, 1H), 1,41 (шир. д, J = 6,1 Гц, 4H).

[00195] Пример 1-78



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-фторпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4,6-дифторпиримидина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 352,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,30 (шир. с, 1H), 8,66 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,52-5,68 (м, 1H), 4,76 (шир. д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,42-4,62 (м, 1H), 3,50-3,82 (м, 2H), 2,87 (дт, J = 14,6, 7,3 Гц, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,77-1,97 (м, 1H), 1,37-1,48 (м, 4H).

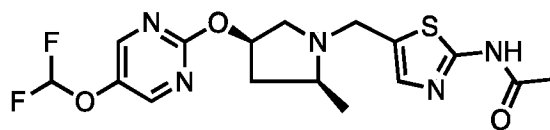
[00196] Пример 1-79



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-(трифторметил)пиримидина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 402,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,26-

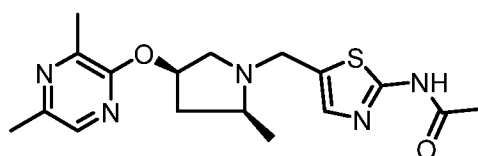
12,37 (м, 1H), 7,55-7,73 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 5,67 (шир. с, 2H), 4,77 (шир. д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,40-4,62 (м, 1H), 2,81-2,95 (м, 2H), 2,13-2,19 (м, 5H), 2,07 (с, 1H), 1,87-2,00 (м, 1H), 1,44 (шир. д, J = 6,1 Гц, 5H)

[00197] Пример 1-80



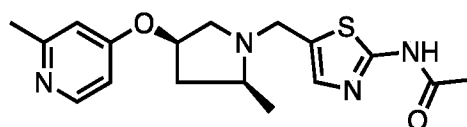
N-(5-(((2S,4R)-4-((5-(дифторметокси) пиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-хлор-5-(дифторметокси)пиримидина и N-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 400,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 11,95 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 5,17-5,24 (м, 1H), 4,06 (с, 1H), 4,03 (с, 1H), 3,47 (шир. д, J = 14,0 Гц, 1H), 2,95 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 2,52-2,62 (м, 3H), 2,42-2,49 (м, 1H), 2,08-2,15 (м, 3H), 1,52 (ддд, J = 13,0, 8,7, 4,0 Гц, 1H), 1,17 (д, J = 6,1 Гц, 4H).

[00198] Пример 1-81



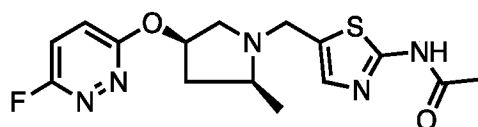
N-(5-(((2S,4R)-4-((3,5-диметилпиразин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-хлор-3,5-диметилпиразина и N-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 362. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*4) δ 7,81 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 5,32-5,33 (м, 1H), 4,22-4,23 (м, 1H), 3,69-3,70 (м, 1H), 3,13 - 3,19 (м, 1H), 2,57 - 2,65 (м, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,72-1,73 (м, 1H), 1,31 (д, J = 4,4 Гц, 3H).

[00199] Пример 1-82



N-(5-(((2S,4R)-2-метил-4-((2-метилпиридин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-2-метилпиридина и N-(5-(хлорметил)тиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 347. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*4) δ 8,18 (д, J=5,77 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,67-6,82 (м, 2H), 4,78-4,92 (м, 1H), 4,16 (д, J = 15,06 Гц, 1H), 3,52-3,66 (м, 1H), 3,13 (д, J = 11,29 Гц, 1H), 2,53-2,73 (м, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,57-1,71 (м, 1H), 1,26 (д, J = 6,02 Гц, 3H).

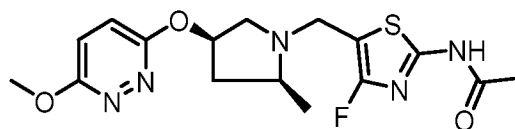
[00200] Пример 1-83



N-(5-(((2S,4R)-4-((6-фторпиридазин-3-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 3,6-дифторпиридазина, *трет*-бутил (2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и N-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 352,0. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*4) δ 7,40 (д, J = 9,2

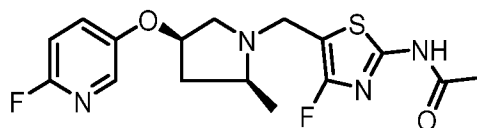
Гц, 1H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,39-5,43 (м, 1H), 4,13-4,17 (м, 1H), 3,53-3,57 (м, 1H), 3,16-3,18 (м, 1H), 2,57-2,68 (м, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,67-1,71 (м, 1H), 1,26 (д, J = 6,0 Гц, 3H).

[00201] Пример 1-84



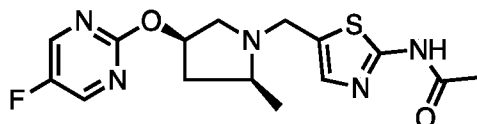
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 3-хлор-6-метоксипиридазина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 382,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,11 (с, 2H), 5,33-5,37 (м, 1H), 3,98-4,02 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,57-3,60 (м, 1H), 3,20-3,22 (м, 1H), 2,62-2,74 (м, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,66-1,68 (м, 1H), 1,27 (д, J = 5,5 Гц, 3H).

[00202] Пример 1-85



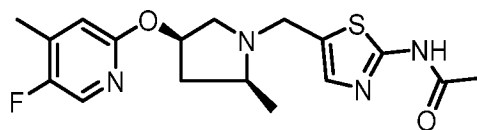
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-фторпиридин-3-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 6-фторпиридин-3-ола и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 369. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,75 (с, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H), 6,98 (дд, J = 8,8, 3,2 Гц, 1H), 4,78-4,80 (м, 1H), 3,96-4,00 (м, 1H), 3,57-3,60 (м, 1H), 3,15-3,18 (м, 1H), 2,58-2,68 (м, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,56-1,63 (м, 1H), 1,25 (д, J = 5,6 Гц, 3H).

[00203] Пример 1-86



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фторпиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из 2-хлор-5-фторпиримидина, *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 352,0. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,14 (шир. с, 1H), 8,26 (с, 2H), 7,14 (с, 1H), 5,05-5,19 (м, 1H), 4,02 (д, J = 14,50 Гц, 1H), 3,52 (д, J = 14,50 Гц, 1H), 3,10 (д, J = 11,14 Гц, 1H), 2,62 (дд, J = 11,22, 6,48 Гц, 1H), 2,40-2,55 (м, 2H), 2,19-2,28 (м, 3H), 1,70 (ддд, J = 13,01, 8,66, 4,27 Гц, 1H), 1,10-1,26 (м, 5H), 0,81 (т, J = 6,94 Гц, 1H).

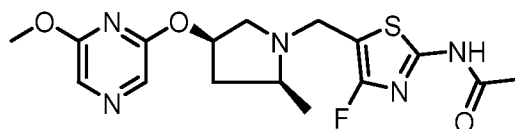
[00204] Пример 1-87



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-бром-5-фтор-4-метилпиридина и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 365. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,46 (шир. с, 1H),

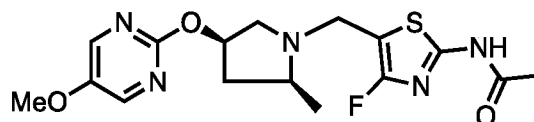
7,79 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,56 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 5,20-5,23 (м, 1H), 4,10-4,13 (м, 1H), 3,56-3,59 (м, 1H), 3,09-3,12 (м, 1H), 2,56-2,61 (м, 1H), 2,48-2,52 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,62-1,66 (м, 1H), 1,24 (д, J = 5,5 Гц, 3H).

[00205] Пример 1-88



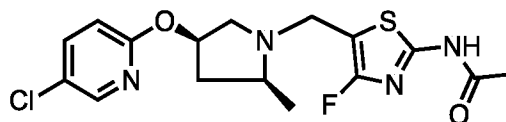
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиразин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-хлор-6-метоксипиразина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 382,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,70 (с, 2H), 5,29-5,31 (м, 1H), 3,97-4,00 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,56-3,60 (м, 1H), 3,18-3,20 (м, 1H), 2,73-2,77 (м, 1H), 2,60-2,65 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,64-1,69 (м, 1H), 1,25 (д, J = 5,2 Гц, 3H).

[00206] Пример 1-89



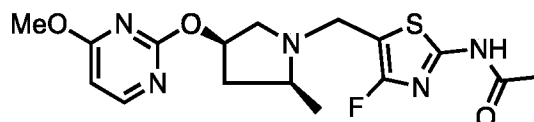
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-метоксипиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2 из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-хлор-5-метоксипиримидина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 382. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,26 (с, 2H), 5,29-5,30 (м, 1H), 4,07-4,11 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,70-3,73 (м, 1H), 3,24-3,25 (м, 1H), 2,64-2,89 (м, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,73-1,75 (м, 1H), 1,30 (д, J=5,6 Гц, 3H).

[00207] Пример 1-90



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 5-хлор-2-фторпиридина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 385. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 10,57 (шир. с, 1H), 8,03 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,25-5,27 (м, 1H), 3,97 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,64 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,14-3,17 (м, 1H), 2,62-2,67 (м, 1H), 2,49-2,55 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,63-1,67 (м, 1H), 1,24 (д, J = 5,2 Гц, 3H).

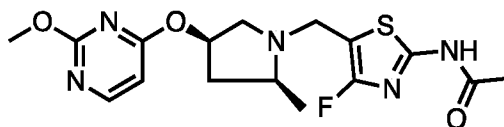
[00208] Пример 1-91



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((4-метоксипиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-хлор-4-метоксипиримидина и *N*-(4-

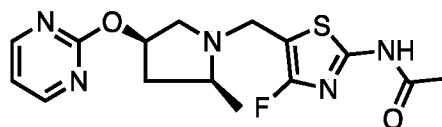
фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 382. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 10,57 (шир. с, 1H), 8,13 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 6,33 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,22-5,28 (м, 1H), 3,95-3,96 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,62 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,22 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 2,68-2,73 (м, 1H), 2,47-2,58 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,73-1,79 (м, 1H), 1,23 (д, J = 5,5 Гц, 3H).

[00209] Пример 1-92



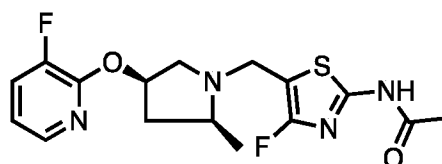
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((2-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-2-метоксипиримидина и N-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 382,0. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*4) δ 8,18 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 6,45 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,36-5,40 (м, 1H), 3,97-3,98 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,55-3,58 (м, 1H), 3,15-3,18 (м, 1H), 2,59-2,74 (м, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,61-1,67 (м, 1H), 1,23 (д, J = 5,6 Гц, 3H).

[00210] Пример 1-93



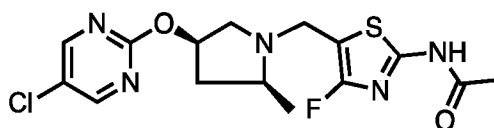
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-(пиримидин-2-илокси) пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-хлорпиримидина и N-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 352,0. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*4) δ 8,53 (д, J=5,0 Гц, 2H), 7,06 (т, J = 5,0 Гц, 1H), 5,30-5,34 (м, 1H), 3,93-3,97 (м, 1H), 3,53-3,57 (м, 1H), 3,15-3,18 (м, 1H), 2,58-2,73 (м, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,65-1,70 (м, 1H), 1,25 (д, J = 6,0 Гц, 3H).

[00211] Пример 1-94



N-(4-фтор-5-(((3-фторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2,3-дифторпиридина и N-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 369,0. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*4) δ 7,87 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 6,88-6,92 (м, 1H), 5,34-5,37 (м, 1H), 3,93-3,97 (м, 1H), 3,56-3,59 (м, 1H), 3,15-3,17 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 1H), 2,55-2,61 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,66-1,70 (м, 1H), 1,25 (д, J = 5,5 Гц, 3H).

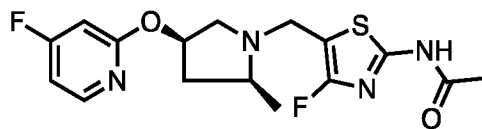
[00212] Пример 1-95



N-(5-(((2S,4R)-4-((5-хлорпиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из

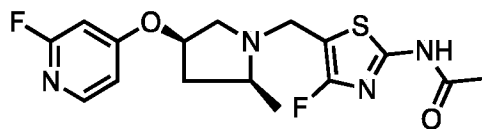
трет-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2,5-дихлорпиримидина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 385,9. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 10,82 (шир. с, 1H), 8,41 (с, 2H), 5,21-5,22 (м, 1H), 3,93 (д, *J* = 14,5 Гц, 1H), 3,62 (д, *J* = 14,5 Гц, 1H), 3,18-3,20 (м, 1H), 2,69-2,72 (м, 1H), 2,50-2,54 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,73-1,74 (м, 1H), 1,24 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H).

[00213] Пример 1-96



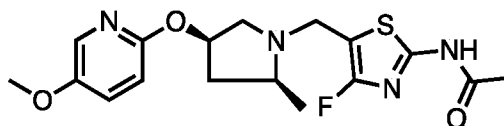
N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((4-фторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2,4-дифторпиридина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 368,9. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,07-8,10 (м, 1H), 6,73-6,76 (м, 1H), 6,50-6,53 (м, 1H), 5,29-5,32 (м, 1H), 3,95-3,98 (м, 1H), 3,55-3,58 (м, 1H), 3,12-3,14 (м, 1H), 2,56-2,69 (м, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,58-1,64 (м, 1H), 1,23 (д, *J* = 5,5 Гц, 3H).

[00214] Пример 1-97



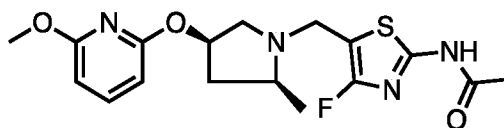
N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((2-фторпиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2,4-дифторпиридина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 368,9. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,96 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,82 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,55 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 4,89-4,92 (м, 1H), 3,96-4,00 (м, 1H), 3,57-3,60 (м, 1H), 3,16-3,18 (м, 1H), 2,61-2,71 (м, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,58-1,62 (м, 1H), 1,28 (д, *J* = 5,5 Гц, 3H).

[00215] Пример 1-98



N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-метоксипиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-фтор-5-метоксипиридина и *N*-(5-(хлорметил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 381,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,74 (д, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,31 (дд, *J* = 3,0 Гц, 9,0 Гц, 1H), 6,70-6,76 (м, 1H), 5,18-5,19 (м, 1H), 3,96 (д, *J* = 15,0 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,56 (д, *J* = 14,5 Гц, 1H), 3,11 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 2,65-2,68 (м, 1H), 2,54-2,57 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,58-1,63 (м, 1H), 1,24 (д, *J* = 5,5 Гц, 3H).

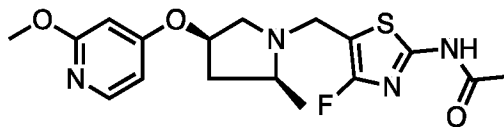
[00216] Пример 1-99



N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из

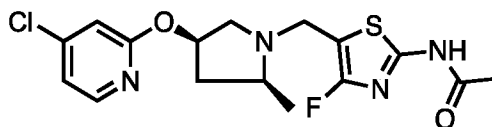
трет-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-хлор-6-метоксипиридина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 381,0. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,53 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,30 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 5,27-5,30 (м, 1H), 3,98-4,01 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,58-3,61 (м, 1H), 3,17-3,20 (м, 1H), 2,75-2,78 (м, 1H), 2,57-2,62 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,64-1,69 (м, 1H), 1,26 (д, *J* = 5,5 Гц, 3H).

[00217] Пример 1-100



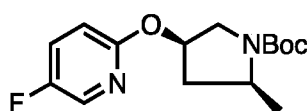
N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((2-метоксипиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-2-метоксипиридина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 381,0. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,88 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,50 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,81-4,82 (м, 1H), 3,95-3,98 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,55-3,58 (м, 1H), 3,13-3,15 (м, 1H), 2,57-2,67 (м, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,56-1,61 (м, 1H), 1,23 (д, *J* = 5,5 Гц, 3H).

[00218] Пример 1-101



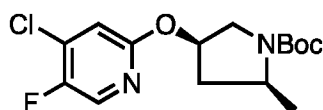
N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((4-хлорпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-2-фторпиридина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 384,9. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,18 (шир. с, 1H), 7,99 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 6,83 (дд, *J* = 5,5, 2,0 Гц, 1H), 6,76 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 5,30-5,31 (м, 1H), 3,97 (д, *J* = 15,0 Гц, 1H), 3,63 (д, *J* = 14,5 Гц, 1H), 3,14-0,16 (м, 1H), 2,64-2,67 (м, 1H), 2,49-2,53 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,62-1,66 (м, 1H), 1,24 (д, *J* = 5,5 Гц, 3H).

[00219] Промежуточное соединение 8



трет-бутил (2*S*,4*R*)-4-((5-фторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат: К смеси *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (262,33 мг, 1,30 ммоль) в ТГФ (3,00 мл) добавляли в NaH (104 мг, 2,61 ммоль, чистота 60%). Через 30 минут при комнатной температуре к смеси добавляли 2,5-дифторпиридин (150 мг, 1,30 ммоль, 118 мкл). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 5/1) на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (286 мг, 0,965 ммоль, выход 74%).

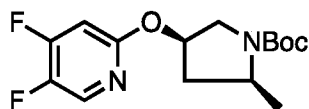
[00220] Промежуточное соединение 9



трет-бутил (2*S*,4*R*)-4-((4-хлор-5-фторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат: *n*-BuLi (2,5 М, 1,94 мл) по каплям добавляли к смеси *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-[(5-фтор-2-пиридил)окси]-2-

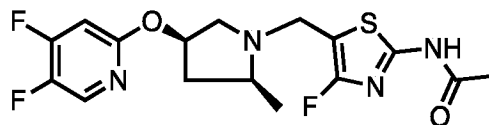
метилпирролидин-1-карбоксилата (720 мг, 2,43 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) при -78 °С в атмосфере N₂. Через 0,5 часа добавляли гексахлорэтан (1,73 г, 7,29 ммоль, 826 мкл) и смесь перемешивали в течение еще одного часа. К смеси добавляли NH₄Cl (насыщенный водный раствор, 15 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 15 мл), и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 10/1) на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (430 мг). ЖХ-МС (ИЭР): [M-*t*Bu+H] 275.

[00221] Промежуточное соединение 10



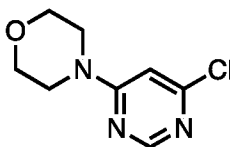
трет-бутил(2*S*,4*R*)-4-((4,5-дифторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат: Смесь трет-бутил (2*S*,4*R*)-4-[(4-хлор-5-фтор-2-пиридил)окси]-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,604 ммоль) и фторида цезия (459 мг, 3,02 ммоль) в ДМСО (3,00 мл) перемешивали при 160 °С в атмосфере N₂ в микроволновой печи в течение 2 часов. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл), объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; Условия: вода (10 mM NH₄HCO₃) -ACN; начало В: 48; конец В: 78; время градиента (мин): 10; Время выдержки 100% В (мин): с получением указанного в заголовке соединения (101 мг, 0,321 ммоль, выход 53%). ЖХ-МС (ИЭР): [M-*t*Bu+H] 259.

[00222] Пример 1-102



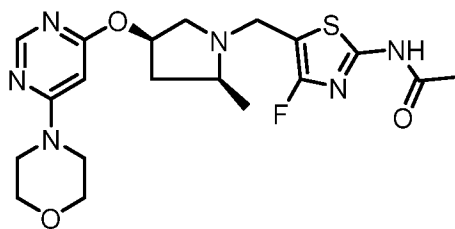
N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((4,5-дифторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из трет-бутил (2*S*,4*R*)-4-((4,5-дифторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 387,0. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,5 (шир. с, 1 H), 7,9 (д, 1 H), 6,5 (д, 1 H), 5,25 (м, 1 H), 3,9 (д, J = 14 Гц, 1 H), 3,54 (д, J = 14 Гц, 1 H), 3,10 (д, J = 11,14 Гц, 1 H), 2,6 (дд, J = 11, 6,5 Гц, 1 H), 2,40 (м, 2 H), 2,19 (с, 3 H), 1,10 - 1,26 (д, 3 H).

[00223] Промежуточное соединение 11



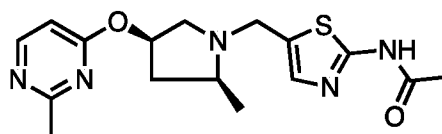
4-(6-хлорпиримидин-4-ил)морфолин: К раствору 4,6-дихлорпиримидина (500 мг, 3,53 ммоль) в EtOH (15,0 мл) добавляли морфолин (585 мг, 6,71 ммоль) и триэтиламин (747,2 мг, 7,38 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали и остаток промывали EtOH (30 мл) с получением указанного в заголовке соединения (826 мг, выход 62%). ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,38 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 3,76-3,80 (м, 4H), 3,62-3,63 (м, 4H).

[00224] Пример 1-103



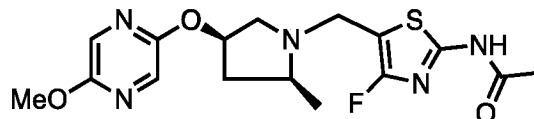
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-морфолинопиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-(6-хлорпиримидин-4-ил)морфолина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 437,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 10,28 (шир. с, 1H), 8,26 (с, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,27-5,35 (м, 1H), 3,75-3,97 (м, 1H), 3,64-3,74 (м, 5H), 3,52-3,59 (м, 5H), 3,12-3,16 (м, 1H), 2,51-2,61 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,24-1,25 (м, 3H).

[00225] Пример 1-104



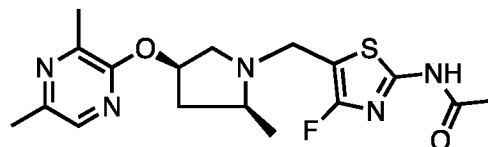
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((2-метилпиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-2-метилпиримидина и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 348,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,30 (с, 1H), 8,45 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,59-7,69 (м, 1H), 5,57 (шир. с, 1H), 4,75 (шир. с, 2H), 4,46-4,62 (м, 2H), 2,85 (шир. д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 2,59-2,73 (м, 2H), 2,52-2,55 (м, 5H), 2,12-2,19 (м, 4H), 2,07 (с, 1H), 1,84 (шир. с, 1H), 1,41 (шир. д, *J* = 6,7 Гц, 4H).

[00226] Пример 1-105



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-метоксипиразин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-хлор-5-метоксипиразина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 382. ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (с, 2H), 5,10-5,14 (м, 1H), 3,86-3,89 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,42-3,46 (м, 1H), 2,94-2,97 (м, 1H), 2,53-2,54 (м, 2H), 2,41-2,46 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,44-1,49 (м, 1H), 1,12 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H).

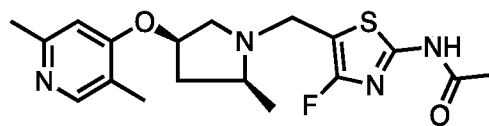
[00227] Пример 1-106



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((3,5-диметилпиразин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2 из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-хлор-3,5-диметилпиразина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 380. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,82 (с,

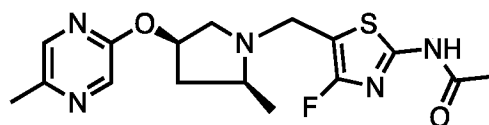
1H), 5,29-5,30 (м, 1H), 3,39-3,40 (м, 1H), 3,63-3,64 (м, 1H), 3,16-3,17 (м, 1H), 2,60-2,76 (м, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,67-1,68 (м, 1H), 1,28 (д, $J = 5,0$ Гц, 3H).

[00228] Пример 1-107



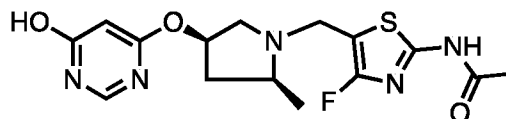
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((2,5-диметилпиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2 из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-2,5-диметилпиридина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 379. 1H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*4) δ 7,99 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,86-4,89 (м, 1H), 3,97 (д, $J = 14,5$ Гц, 1H), 3,60 (д, $J = 15,0$ Гц, 1H), 3,16 (д, $J = 11,0$ Гц, 1H), 2,73 (дд, $J = 11,0, 5,5$ Гц, 1H), 2,61-2,64 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,60-1,63 (м, 1H), 1,24 (д, $J = 5,5$ Гц, 3H).

[00229] Пример 1-108



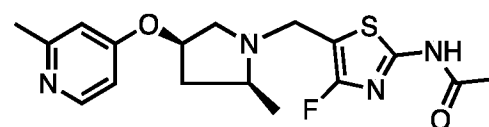
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((5-метилпиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 2 из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-хлор-5-метилпиразина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 366. 1H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*4) δ 8,05 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 5,27-5,29 (м, 1H), 3,96-3,98 (м, 1H), 3,55-3,58 (м, 1H), 3,12-3,15 (м, 1H), 2,57-2,69 (м, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,60-1,66 (м, 1H), 1,24 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H).

[00230] Пример 1-109



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-гидроксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2 (побочный продукт, выделенный из примера 1-22). ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 368. 1H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*4) δ 8,04 (д, $J = 0,75$ Гц, 1H), 5,61 (д, $J = 0,75$ Гц, 1H), 5,08-5,23 (м, 1H), 3,95 (дд, $J = 0,88, 14,68$ Гц, 1H), 3,55 (д, $J = 14,56$ Гц, 1H), 3,13 (д, $J = 11,55$ Гц, 1H), 2,47-2,70 (м, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,53-1,71 (м, 1H), 1,16-1,31 (м, 3H).

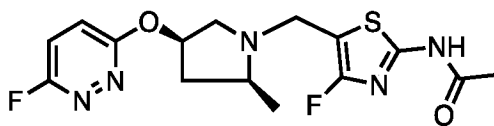
[00231] Пример 1-110



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((2-метилпиридин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-2-метилпиридина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 365. 1H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*4) δ 8,17 (д, $J = 6,02$

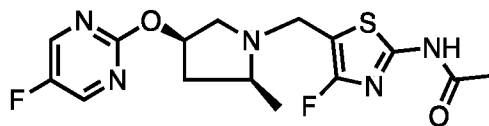
Гц, 1H), 6,66-6,85 (м, 2H), 4,87-4,93 (м, 1H), 3,97 (дд, $J = 1,00, 14,56$ Гц, 1H), 3,58 (д, $J = 14,56$ Гц, 1H), 3,15 (д, $J = 11,04$ Гц, 1H), 2,52-2,76 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,49-1,70 (м, 1H), 1,24 (д, $J = 6,02$ Гц, 3H)

[00232] Пример 1-111



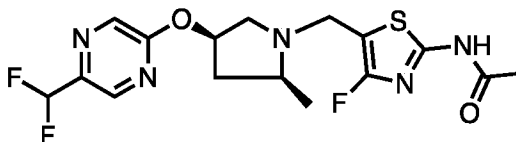
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-фторпиридазин-3-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2, из 3,6-дифторпиридазина, *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(5-(хлорметил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 370. 1H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*4) δ 7,40 (д, $J = 9,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,31-7,33 (м, 1H), 5,39-5,43 (м, 1H), 3,96-4,00 (м, 1H), 3,55-3,58 (м, 1H), 3,19-3,22 (м, 1H), 2,57-2,72 (м, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,64-1,69 (м, 1H), 1,25 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H).

[00233] Пример 1-112



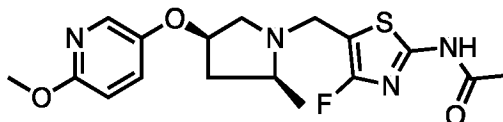
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фторпиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2, из 2-хлор-5-фторпиримидина, *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 370,0. 1H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*4) δ 8,46 (с, 2H), 5,20-5,29 (м, 1H), 3,93 (д, $J = 14,4$ Гц, 1H), 3,53 (д, $J = 14,4$ Гц, 1H), 3,14 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,64-2,70 (м, 1H), 2,50-2,62 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,59-1,68 (м, 1H), 1,22 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H).

[00234] Пример 1-113



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-(дифторметил)пиразин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2, из 2-хлор-5-(дифторметил)пиразина, *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 402,0. 1H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*4) δ 8,8 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 6,4 (т), 5,6 (м, 1H), 3,93 (д, $J = 14,4$ Гц, 1H), 3,53 (д, $J = 14,4$ Гц, 1H), 3,3 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,64-2,70 (м, 3H), 2,2 (с, 3H), 1,59-1,68 (м, 1H), 1,22 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H).

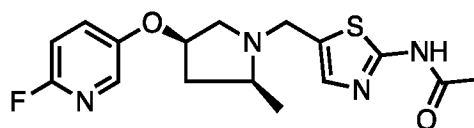
[00235] Пример 1-114



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*S*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 6-метоксипиридин-3-ола и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]$ 380,9. 1H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*4) δ 7,68 (д, $J = 2,5$

Гц, 1H), 7,29 (дд, $J = 9,0, 3,0$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,72-4,74 (м, 1H), 3,96-3,99 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,56-3,59 (м, 1H), 3,14-3,16 (м, 1H), 2,54-2,63 (м, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,58-1,64 (м, 1H), 1,23 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H).

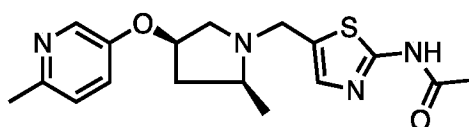
[00236] Пример 1-115



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-фторпиридин-3-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2, из 6-фторпиридин-3-ола, *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 351,1. ^1H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*4) δ 7,75 (с, 1H), 7,46-7,49 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,97 (дд, $J = 9,0, 3,0$ Гц, 1H), 4,79-4,82 (м, 1H), 4,13-4,17 (м, 1H), 3,56-3,59 (м, 1H), 3,12-3,15 (м, 1H), 2,59-2,64 (м, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,61-1,65 (м, 1H), 1,26 (д, $J = 5,5$ Гц, 3H).

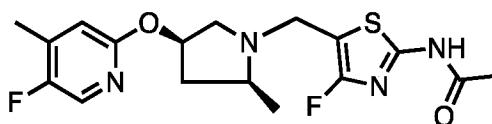
[00237] Пример 1-116



***N*-(5-(((2*R*,4*S*)-2-метил-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

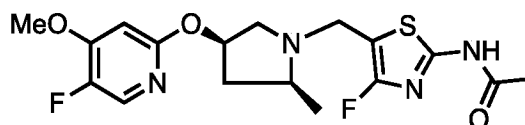
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2, из 6-метилпиридин-3-ола, *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 347. ^1H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*4) δ 8,02 (д, $J = 2,76$ Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,18-7,22 (м, 1H), 4,77-4,84 (м, 1H), 4,16 (дд, $J = 14,18, 0,88$ Гц, 1H), 3,59 (д, $J = 14,31$ Гц, 1H), 3,14 (д, $J = 11,04$ Гц, 1H), 2,54-2,68 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,64 (с, 1H), 1,27 (д, $J = 5,77$ Гц, 3H).

[00238] Пример 1-117



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2, из 2-бром-5-фтор-4-метилпиридина, 5 *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(5-(хлорметил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 383. ^1H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*4) δ 11,08 (шир. с, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,57 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,20-5,25 (м, 1H), 3,95-3,99 (м, 1H), 3,61-3,65 (м, 1H), 3,12-3,15 (м, 1H), 2,61-2,65 (м, 1H), 2,47-2,52 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,59-1,62 (м, 1H), 1,24 (д, $J = 5,6$ Гц, 3H).

[00239] Пример 1-118

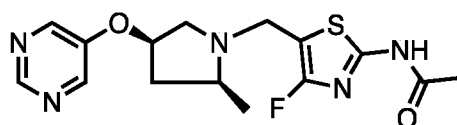


***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-**

ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2, из 2-бром-5-фтор-4-метоксипиридина, *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-

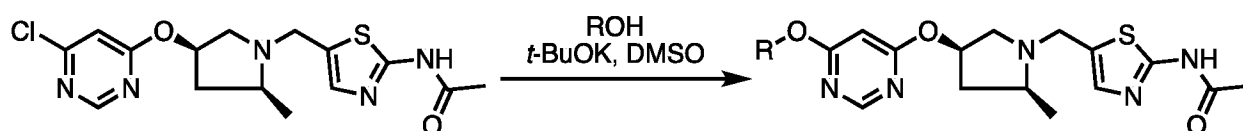
метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 399,0. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*4) δ 7,75 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,25 (м, 1H), 3,9 (д, J = 14 Гц, 1H), 3,5 (д, J = 14 Гц, 1H), 3,1 (д, J = 11 Гц, 1H), 2,49-2,6 (м, 3H), 2,2 (с, 3H), 1,5-1,6 (м, 1H), 1,25 (д, J = 6,0 Гц, 3H).

[00240] Пример 1-119



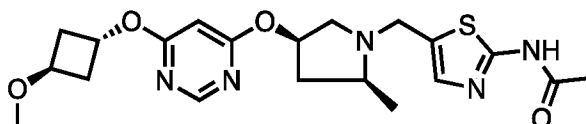
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-(пиримидин-5-илокси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2, из 5-бромпиримидина, *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 352,0. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*4) δ 8,7 (с, 1H), 8,3 (с, 2H), 5,3 (м, 1H), 3,93 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,53 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,3 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 2,5-2,7 (м, 3H), 2,2 (с, 3H), 1,5-1,6 (м, 1H), 1,2 (д, J = 6,0 Гц, 3H).

[00241] Схема 3



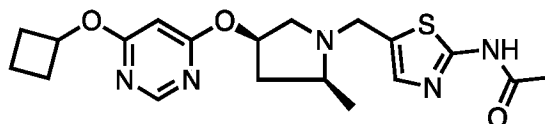
Типичная процедура А: К раствору спирта (3 экв.) в ДМСО (0,6 мл) добавляли *t*BuOK (2,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, после чего добавляли *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид. Перемешивание продолжали при 60 °С в течение 16-72 ч. По завершении смесь подвергали препаративной ВЭЖХ-МС С18 (градиент смеси H₂O/MeOH или H₂O/MeCN) с получением желаемого продукта.

[00242] Пример 1-120



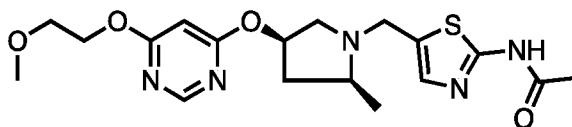
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-(((1*r*,3*R*)-3-метоксициклобутокси)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и (1*r*,3*r*)-3-метоксициклобутан-1-ола. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 434,2.

[00243] Пример 1-121



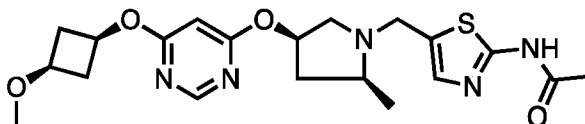
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-циклобутокси)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 3, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и циклобутанола. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 404,2.

[00244] Пример 1-122



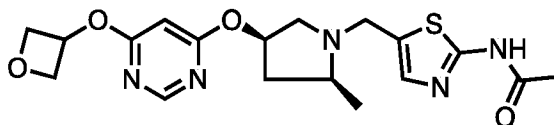
N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(2-метоксиэтоксипиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 3, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и 2-метоксиэтан-1-ола. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 408,2.

[00245] Пример 1-123



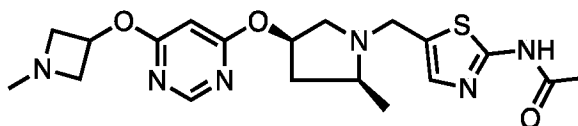
N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-((1*S*,3*S*)-3-метоксициклобутокси)пиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 3, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и (1*S*,3*S*)-3-метоксициклобутан-1-ола. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 434,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆+CCl₄) δ 11,81 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,31-5,26 (м, 1H), 4,83-4,75 (м, 1H), 4,01 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,62-3,55 (м, 1H), 3,46 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,98-2,94 (м, 1H), 2,82-2,78 (м, 2H), 2,59-2,52 (м, 2H), 2,48-2,45 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,96-1,92 (м, 2H), 1,59-1,54 (м, 1H), 1,20 (д, J = 5,4 Гц, 3H).

[00246] Пример 1-124



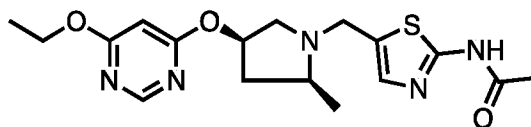
N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-(оксетан-3-илокси)пиридин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 3, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и (1*S*,3*S*)-3-метоксициклобутан-1-ола. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 406,2.

[00247] Пример 1-125



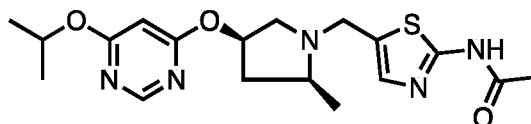
N-(5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 3, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и 1-метилазетидин-3-ола. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 419,0. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆+CCl₄) δ 12,12-11,73 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,44-5,40 (м, 1H), 4,40-4,36 (м, 2H), 4,19-4,01 (м, 0H), 3,83-3,69 (м, 2H), 3,50-3,40 (м, 5H), 3,17-3,16 (м, 3H), 2,60 (с, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,68-1,50 (м, 1H), 1,23 (с, 3H).

[00248] Пример 1-126



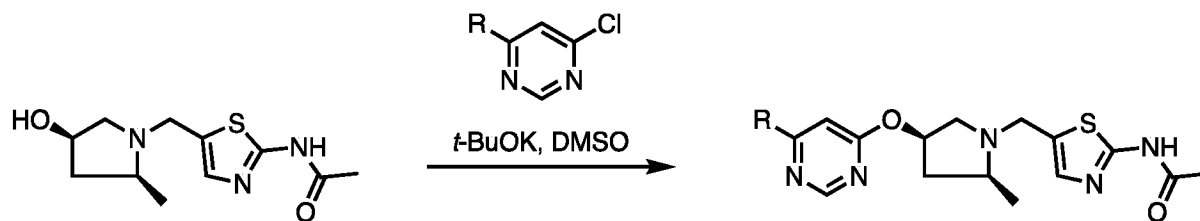
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-этоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 3, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и этанола. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 378,2.

[00249] Пример 1-127



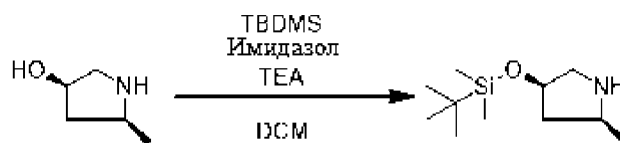
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-изопропоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 3, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и изопропанола. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 392,2.

[00250] Схема 4



Типичная процедура В: К раствору *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида (1 экв.) в ДМСО (0,6 мл) добавляли *t*BuOK (1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут с последующим добавлением арилгалогенида (1,2 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 16-72 ч. По завершении смесь подвергали препаративной ВЭЖХ-МС C18 (градиент смеси H₂O/MeOH или H₂O/MeCN) с получением желаемого продукта.

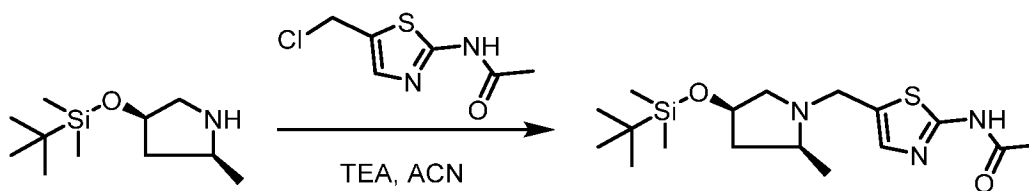
[00251] Промежуточное соединение 12



(2*S*,4*R*)-4-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпирролидин: В круглодонную колбу объемом 1 л загружали (3*R*,5*S*)-5-метилпирролидин-3-ол (6,21 г, 45,13 ммоль, гидрохлорид) и ДХМ (150 мл). Добавляли триэтиламин (4,57 г, 45,13 ммоль, 6,26 мл) и перемешивали в течение 10 минут перед добавлением имидазола (737,35 мг, 10,83 ммоль) и *tert*-бутилхлордиметилсилана (8,16 г, 54,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и добавляли NaCHO₃ (насыщ.), отделяли слои и экстрагировали с помощью ДХМ (2X). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (9,72 г, выход 100%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 216,12. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 4,34 (шир. дд,

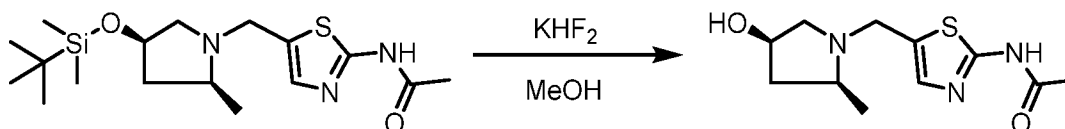
$J=4,9, 2,4$ Гц, 1H), 3,11-3,32 (м, 2H), 2,88-3,03 (м, 1H), 2,83 (ддд, $J=11,9, 4,9, 1,5$ Гц, 1H), 2,15 (ддд, $J=13,3, 7,5, 6,1$ Гц, 1H), 1,25-1,33 (м, 4H), 0,88 (с, 9H), 0,05 м. д. (с, 6H).

[00252] Промежуточное соединение 13



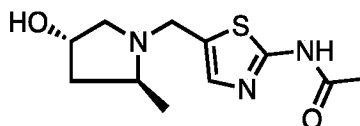
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Растворили (2*S*,4*R*)-4-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпирролидин в ацетонитриле (100 мл) и добавляли триэтиламин (11,25 г, 111,2 ммоль, 15,41 мл). Добавляли *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамид (5,30 г, 27,79 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Очищали; Градиент гептан/[Еа/ЕтОН (3:1)] (0→20→50%) с получением желаемого продукта (7,2 г, 19,5 ммоль, выход 70%). ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]^+$ 369,1. ^1H ЯМР: (500 МГц, CDCl_3) δ 7,20 (с, 1H), 4,21-4,41 (м, 1H), 4,01-4,06 (м, 1H), 3,59 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 2,87 (дд, $J=10,1, 2,1$ Гц, 1H), 2,43-2,57 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,24 (дт, $J=12,8, 7,0$ Гц, 1H), 1,44-1,68 (м, 3H), 1,22-1,31 (м, 3H), 1,18 (д, $J=6,1$ Гц, 3H), 0,84-0,89 (м, 11H), -0,02-0,02 м.д. (м, 8H).

[00253] Промежуточное соединение 14



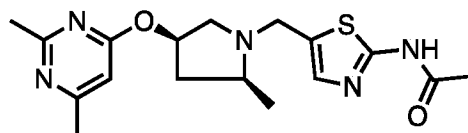
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** В круглодонную колбу объемом 250 мл загружали *N*-[5-[[[(2*S*,4*R*)-4-[(*tert*-бутил(диметил)силил)окси]-2-метилпирролидин-1-ил]метил]тиазол-2-ил]ацетамид (11,1 г, 29,90 ммоль). Добавляли MeOH (119,6 мл) и KHF_2 (5,84 г, 74,8 ммоль, 2,46 мл) и перемешивали при 60 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали. Очищали силикагелем [[гептан/ЕтОН (3:1)] с 1% ТЭА; градиент (0→20→50→100%)] с получением указанного в заголовке соединения (5,30 г, 20,76 ммоль, выход 69,42%). ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]^+$ 256,1. ^1H ЯМР: (500 МГц, MeOD) δ 7,24 (с, 1H), 4,17-4,22 (м, 1H), 4,05-4,10 (м, 1H), 3,48 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 2,89 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,34-2,49 (м, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,39-1,46 (м, 1H), 1,21 м.д. (д, $J=6,1$ Гц, 3H).

[00254] Промежуточное соединение 15



***N*-(5-(((2*S*,4*S*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** К раствору (3*S*,5*S*)-5-метилпирролидин-3-ола (700 мг, 5,09 ммоль, HCl) и *N*-[5-(хлорметил)тиазол-2-ил]ацетамид (953 мг, 5,00 ммоль) в ДМФА (10,0 мл) добавляли основание Хюнига (1,29 г, 10,0 ммоль, 1,75 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали *in vacuo*. К смеси добавляли несколько капель (~ 10) насыщенного NaHCO_3 и упаривали с MeCN. Остаток очищали SiO_2 (EtOAc/EtOH 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, выход 34%).

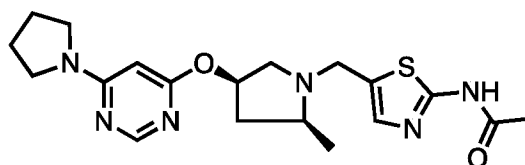
[00255] Пример 1-128



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((2,6-диметилпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** К смеси 2,6-диметилпиримидин-4-ола (20 мг, 0,163 ммоль), *N*-(5-(((2*S*,4*S*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида (38 мг, 0,149 ммоль) и трифенилфосфина (51 мг, 0,193 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (42 мг, 0,208 ммоль, 41 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре 40 мин. Смесь очищали над SiO₂ (от EtOAc 100% до EtOAc/EtOH 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, выход 43%).

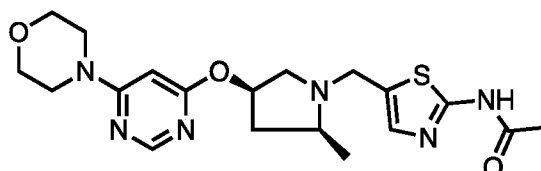
. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 362. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,28 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,35-5,46 (м, 1H), 4,15 (дд, *J* = 1,00, 14,31 Гц, 1H), 3,56 (д, *J* = 14,31 Гц, 1H), 3,10 (д, *J* = 11,55 Гц, 1H), 2,54-2,71 (м, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,58-1,72 (м, 1H), 1,23-1,32 (м, 3H).

[00256] Пример 1-129



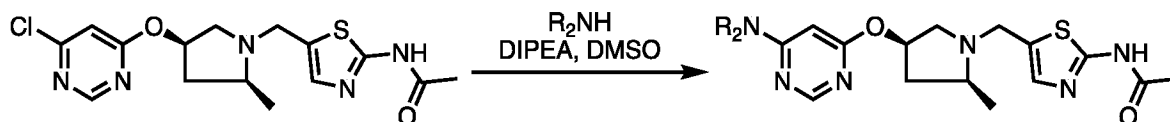
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 4, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и 4-хлор-6-(пирролидин-1-ил)пиримидина. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 403.

[00257] Пример 1-130



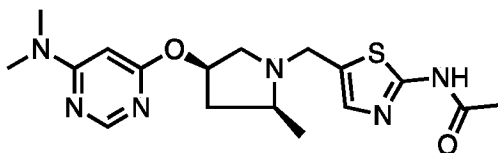
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-морфолинопиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 4, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и 4-(6-хлорпиримидин-4-ил)морфолина. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 419,0.

[00258] Схема 5



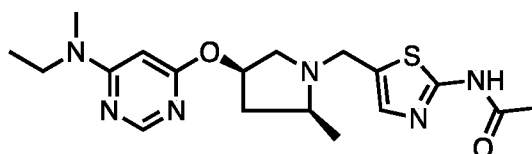
Типичная процедура С: Смесь *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида (1 экв.), амина (1,5 экв.) и DIPEA (2 экв.) в ДМСО (0,6 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16-72 часов. По завершении смесь подвергали препаративной ВЭЖХ-МС C18 (градиент смеси H₂O/MeOH или H₂O/MeCN) с получением желаемого продукта.

[00259] Пример 1-131



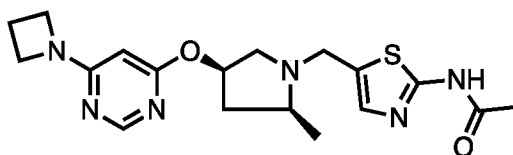
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 5, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и диметиламина. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 377. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆+CCl₄) δ 11,81 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,29-5,25 (м, 1H), 4,01 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,42 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 3,02 (с, 6H), 2,98-2,91 (м, 2H), 2,49-2,41 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,58-1,49 (м, 1H), 1,20 (д, J = 5,3 Гц, 3H).

[00260] Пример 1-132



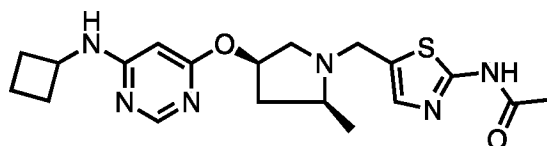
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(этил(метил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 5, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и *N*-метилэтиламина. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 391,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆+CCl₄) δ 11,81 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,29-5,24 (м, 1H), 4,01 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 3,53 (q, J = 7,3, 6,5, 6,5 Гц, 2H), 3,42 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 2,99-2,91 (м, 4H), 2,50-2,42 (м, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,55-1,51 (м, 1H), 1,20 (д, J = 5,3 Гц, 3H), 1,10 (т, J = 7,0, 7,0 Гц, 3H).

[00261] Пример 1-133



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 5, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и азетидина. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 389,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆+CCl₄) δ 11,77-11,73 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 5,29-5,22 (м, 1H), 4,05-3,93 (м, 5H), 3,42 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 2,93 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 2,51-2,41 (м, 3H), 2,41-2,32 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,54-1,46 (м, 1H), 1,19 (д, J = 5,4 Гц, 3H).

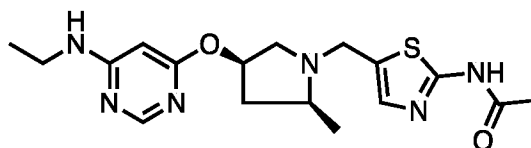
[00262] Пример 1-134



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(циклобутиламино)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 5, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и циклобутанамина. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 403,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆+CCl₄) δ 11,81 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,04 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,25-5,18 (м, 1H), 4,36-4,03 (м, 1H), 4,00 (д, J = 14,0 Гц, 1H),

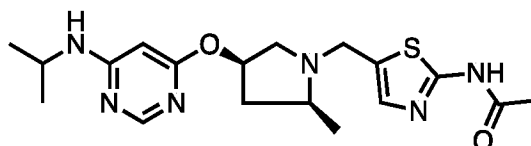
3,42 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 2,93 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 2,51-2,38 (м, 3H), 2,30-2,26 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,74-1,63 (м, 2H), 1,59-1,48 (м, 1H), 1,19 (д, J = 5,3 Гц, 3H).

[00263] Пример 1-135



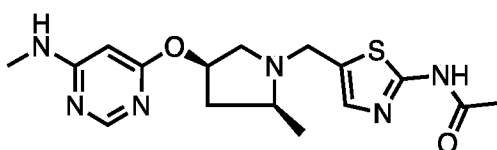
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(этиламино)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 5, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и гидрохлорид этиламина. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 377,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆+CCl₄) δ 11,81 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,74 (т, J = 5,6, 5,6 Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 5,25-5,19 (м, 1H), 4,01 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,42 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,02 (с, 2H), 2,93 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 2,49-2,38 (м, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,59-1,48 (м, 1H), 1,20 (д, J = 5,3 Гц, 3H), 1,14 (т, J = 7,2, 7,2 Гц, 3H).

[00264] Пример 1-136



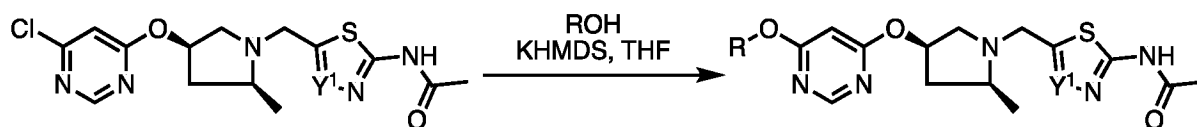
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(изопропиламино)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 5, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и изопропиламина. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 391,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆+CCl₄) δ 11,81 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,25-5,18 (м, 1H), 4,01 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,43 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 3,19 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 2,93 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 2,47-2,42 (м, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,61-1,47 (м, 1H), 1,20 (д, J = 5,3 Гц, 3H), 1,14 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

[00265] Пример 1-137



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-(метиламино)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 5, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и метиламина. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 363,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆+CCl₄) δ 11,82 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 5,24 (с, 1H), 4,02-3,98 (м, 1H), 3,44-3,40 (м, 1H), 2,94-2,90 (м, 2H), 2,75 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,50-2,37 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,56-1,52 (м, 1H), 1,21 (с, 3H).

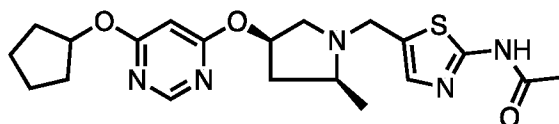
[00266] Схема 6



Типичная процедура D: К раствору спирта (1,3 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли KHMDS (1,2 экв.) и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Добавляли *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-

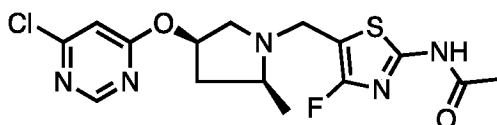
хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид (1 экв.) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 2 часов с последующим повышением температуры до 60 °С. По завершении смесь нейтрализовали АсОН (1 экв.), концентрировали при пониженном давлении и подвергали С18 препаративной ВЭЖХ-МС (градиент смеси H₂O/MeOH или H₂O/MeCN) с получением желаемого продукта.

[00267] Пример 1-138



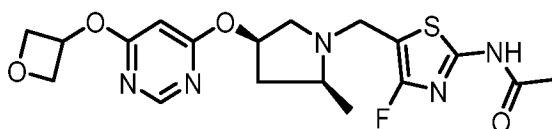
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(циклопентилокси)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 6, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида и цикlopentанола. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 418,2.

[00268] Пример 1-139



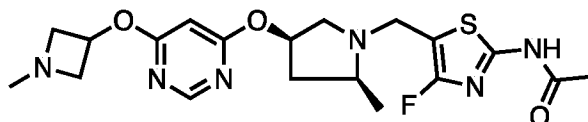
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4,6-дихлорпиримидина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 385,9.

[00269] Пример 1-140



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-(оксетан-3-илокси)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 6, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид и оксетан-3-ола. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 424. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 10,78 (шир. с, 1H), 8,30 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,55-5,60 (м, 1H), 5,32-5,35 (м, 1H), 4,94-4,97 (м, 2H), 4,70-4,73 (м, 2H), 3,97 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 3,63 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,15 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 2,63-2,66 (м, 1H), 2,49-2,55 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,64-1,66 (м, 1H), 1,24 (д, J = 5,5 Гц, 3H).

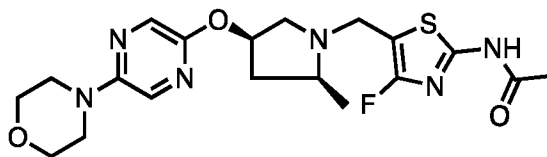
[00270] Пример 1-141



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 6, из *N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамид и 1-метилазетидин-3-ола. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 437,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,32 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,30-5,33 (м, 1H), 5,17-5,23 (м, 1H), 3,94-3,96 (м, 1H), 3,77-3,81 (м, 2H),

3,53-3,56 (м, 1H), 3,23-3,25 (м, 2H), 3,10-3,22 (м, 1H), 2,55-2,58 (м, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,59-1,64 (м, 1H), 1,24 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H).

[00271] Пример 1-142

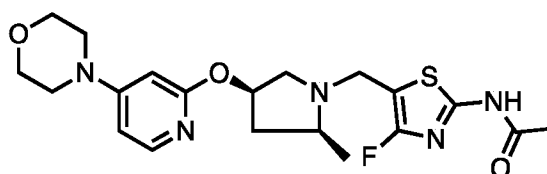


трет-бутил (2S,4R)-4-(5-хлорпиразин-2-ил)окси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат: К раствору трет-бутил (2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (676 мг, 3,36 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) добавляли гидрид натрия (202 мг, 5,04 ммоль, чистота 60%), затем к смеси добавляли 2,5-дихлорпиразин (500 мг, 3,36 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре 90 °С. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью SiO₂ (PE/EtOAc = 10/1) с получением трет-бутил(2S,4R)-4-(5-хлорпиразин-2-ил)окси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (785 мг, выход 74%).

трет-бутил (2S,4R)-2-метил-4-(5-морфолинопиразин-2-ил)окси-пирролидин-1-карбоксилат: Смесь трет-бутил (2S,4R)-4-(5-хлорпиразин-2-ил)окси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,64 ммоль), морфолина (278 мг, 3,19 ммоль, 277 мкл), Pd₂(dba)₃ (58 мг, 63,74 мкмоль), *t*-BuONa (122 мг, 1,27 ммоль) и BINAP (40 мг, 63,7 мкмоль) в толуоле (10,0 мл) перемешивали при 110 °С в атмосфере N₂ в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали над SiO₂ (PE/EtOAc = 3/1) с получением трет-бутил(2S,4R)-2-метил-4-(5-морфолинопиразин-2-ил)окси-пирролидин-1-карбоксилата (157 мг, 430,80 мкмоль, выход 68%) в виде желтого твердого вещества.

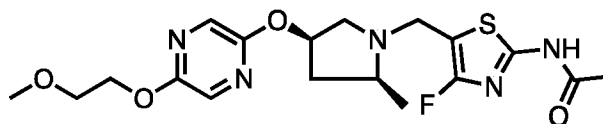
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-(5-морфолинопиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1-22 из трет-бутил (2S,4R)-2-метил-4-(5-морфолинопиразин-2-ил)окси-пирролидин-1-карбоксилата и N-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 437. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ м.д. 7,81 (д, $J=1,17$ Гц, 1 H), 7,70 (д, $J=1,57$ Гц, 1 H), 5,13-5,23 (м, 1 H), 3,97 (д, $J=14,48$ Гц, 1 H), 3,74-3,84 (м, 4 H), 3,56 (д, $J=14,48$ Гц, 1 H), 3,32-3,38 (м, 4 H), 3,12 (шир. д, $J=10,96$ Гц, 1 H), 2,65 (дд, $J=11,35, 6,26$ Гц, 1 H), 2,49-2,61 (м, 2 H), 2,18 (с, 3 H), 1,54-1,69 (м, 1 H), 1,25 (д, $J=5,48$ Гц, 3 H).

[00272] Пример 1-143



N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-(4-морфолинопиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2, из 4-(2-фторпиридин-4-ил)морфолина, трет-бутил(2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и N-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 436. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ м.д. 7,75 (д, $J = 6,26$ Гц, 1 H), 6,51 (дд, $J = 6,26, 2,29$ Гц, 1 H), 6,13 (д, $J = 2,14$ Гц, 1 H), 5,09-5,24 (м, 1 H), 3,96 (д, $J = 14,65$ Гц, 1 H), 3,71-3,84 (м, 4 H), 3,55 (д, $J = 14,65$ Гц, 1 H), 3,21 - 3,29 (м, 4 H), 3,10 (д, $J = 11,14$ Гц, 1 H), 2,64 (дд, $J = 11,14, 6,26$ Гц, 1 H), 2,50-2,59 (м, 2 H), 2,18 (с, 3 H), 1,54-1,67 (м, 1 H), 1,24 (д, $J = 5,49$ Гц, 3 H).

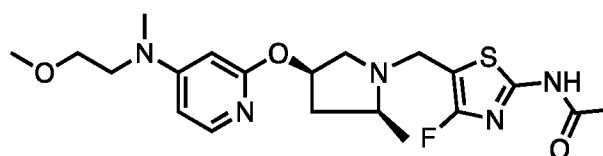
[00273] Пример 1-144



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-(2-метоксиэтокси)пирозин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-**

ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2, из 2-хлор-5-(2-метоксиэтокси)пирозина, *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 426. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 9,95 (шир. с, 1 H), 7,71 (д, *J* = 1,47 Гц, 1 H), 7,68 (д, *J* = 1,47 Гц, 1 H), 5,07-5,17 (м, 1 H), 4,25-4,39 (м, 2 H), 3,91 (д, *J* = 15,16 Гц, 1 H), 3,66 (дд, *J* = 5,26, 3,79 Гц, 2 H), 3,58 (д, *J* = 14,67 Гц, 1 H), 3,36 (с, 3 H), 3,09 (д, *J* = 11,00 Гц, 1 H), 2,57 (дд, *J* = 11,13, 6,24 Гц, 1 H), 2,36-2,50 (м, 2 H), 2,21 (с, 3 H), 1,54-1,64 (м, 1 H), 1,18 (д, *J* = 5,62 Гц, 3 H).

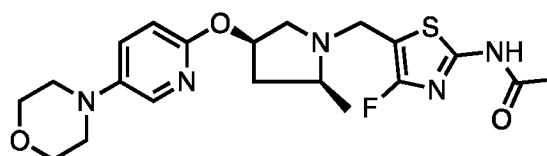
[00274] Пример 1-145



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-**

ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2, из 2-фтор-*N*-(2-метоксиэтил)-*N*-метилпиридин-4-амина, *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 438. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,72 (шир. с, 2 H), 7,75 (д, *J* = 6,11 Гц, 2 H), 6,19 (дд, *J* = 6,11, 2,45 Гц, 1 H), 5,89 (д, *J* = 2,20 Гц, 2 H), 5,30 (шир. д., *J* = 3,91 Гц, 2 H), 3,95 (ш. д., *J* = 14,67 Гц, 2 H), 3,63 (д., *J* = 14,67 Гц, 1 H), 3,41-3,55 (м, 3 H), 3,32 (с, 3 H), 3,13 (шир. д, *J* = 11,00 Гц, 1 H), 2,95 (с, 3 H), 2,56-2,66 (м, 1 H), 2,41-2,54 (м, 2 H), 2,25 (с, 3 H), 1,22 (д, *J* = 5,62 Гц, 4 H).

[00275] Пример 1-146



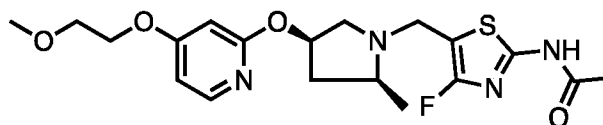
***трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-[(5-бром-2-пиридил)окси]-2-метилпирролидин-1-карбоксилат:** К раствору 5-бром-2-фторпиридина (315 мг, 1,79 ммоль, 184 мкл) в ТГФ (5,0 мл) добавляли NaH (119 мг, 2,98 ммоль, чистота 60%) и *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (300 мг, 1,49 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 90 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH₄Cl (водн. 4 мл). Смесь концентрировали, затем обрабатывали H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали над SiO₂ (петролейный эфир/EtOAc = от 15/1 до 5/1) с получением *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-[(5-бром-2-пиридил)окси]-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (458 мг, выход 86%).

***трет*-бутил (2*S*,4*R*)-2-метил-4-[(5-морфолино-2-пиридил)окси]пирролидин-1-карбоксилат:** К раствору морфолина (243,87 мг, 2,80 ммоль, 243,87 мкл) в толуоле (8,00 мл) добавляли *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-[(5-бром-2-пиридил)окси]-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 560 мкмоль), [2-(2-аминофенил)фенил]-метилсульфонилокси-палладий; дициклогексил-[3,6-диметокси-2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (51 мг, 56 мкмоль), Cs₂CO₃ (365 мг, 1,12 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 15 часов в

атмосфере N₂. Смесь концентрировали и очищали на SiO₂ (петролейный эфир/EtOAc = от 15/1 до 5/1) с получением *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-2-метил-4-[(5-морфолино-2-пиридил)окси]пирролидин-1-карбоксилат (197 мг, выход 97%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 359.

***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((5-морфолинопиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1-22 из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-2-метил-4-[(5-морфолино-2-пиридил)окси]пирролидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 436. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ м.д. 7,72 (д, *J* = 2,93 Гц, 1 H), 7,41 (дд, *J* = 9,05, 3,18 Гц, 1 H), 6,70 (д, *J* = 9,05 Гц, 1 H), 5,12-5,24 (м, 1 H), 3,95 (д, *J* = 14,67 Гц, 1 H), 3,75-3,87 (м, 4 H), 3,55 (д, *J* = 14,43 Гц, 1 H), 3,10 (шир. д, *J* = 11,25 Гц, 1 H), 2,99-3,07 (м, 4 H), 2,65 (дд, *J* = 11,13, 6,24 Гц, 1 H), 2,48-2,60 (м, 2 H), 2,18 (с, 3 H), 1,61 (ддд, *J* = 15,77, 11,86, 3,91 Гц, 1 H), 1,24 (д, *J* = 5,62 Гц, 3 H).

[00276] Пример 1-147

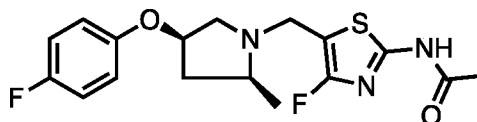


***трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-[[5-(2-метоксиэтокси)-2-пиридил]окси]-2-метилпирролидин-1-карбоксилат:**

Смесь *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-[(5-фтор-2-пиридил)окси]-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 675 мкмоль), 2-метоксиэтанола (257 мг, 3,37 ммоль, 264 мкл), *t*-бутоксид калия (152 мг, 1,35 ммоль) в ДМСО (8,00 мл) перемешивали при 120 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь экстрагировали (EtOAc 3 x 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали над SiO₂ (петролейный эфир/EtOAc = 3/1) с получением *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-[[5-(2-метоксиэтокси)-2-пиридил]окси]-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (79 мг, выход 33%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 353.

***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((4-(2-метоксиэтокси)пиридил-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1-22 из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-[[5-(2-метоксиэтокси)-2-пиридил]окси]-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХМС (ИЭР): [M+H] 425. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ м.д. 7,87 (д, *J* = 5,87 Гц, 1 H), 6,54 (дд, *J* = 5,87, 1,96 Гц, 1 H), 6,29 (д, *J* = 1,71 Гц, 1 H), 5,12-5,29 (м, 1 H), 4,08-4,21 (м, 2 H), 3,96 (шир. д, *J* = 14,43 Гц, 1 H), 3,69-3,79 (м, 2 H), 3,55 (шир. д, *J* = 14,43 Гц, 1 H), 3,40 (с, 3 H), 3,11 (шир. дд, *J* = 11,25 Гц, 1 H), 2,65 (шир. дд, *J* = 11,13, 6,24 Гц, 1 H), 2,47-2,61 (м, 2 H), 2,18 (с, 3 H), 1,52-1,69 (м, 1 H), 1,24 (шир. д, *J* = 5,38 Гц, 3 H).

[00277] Пример 1-148

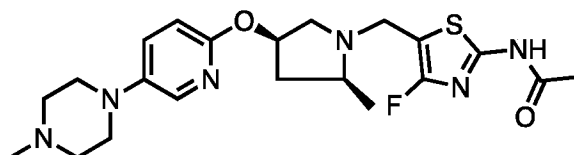


***трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-(4-фторфенокси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат:** К раствору 4-фторфенола (50 мг, 446 мкмоль) в ДМФ (5,00 мл) добавляли гидрид натрия (36 мг, 892 мкмоль, чистота 60%) при 25 °С и перемешивали в течение 30 минут. Добавляли *трет*-бутил (2*S*,4*S*)-2-метил-4-метилсульфонилокси-пирролидин-1-карбоксилат (83 мг, 297 мкмоль) и смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой (15 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2 x 15 мл), солевым раствором (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали над SiO₂ (PE:EtOAc=3:1) с получением *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-(4-фторфенокси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (35 мг, выход 40%).

***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-(4-фторфенокси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1-22 из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-(4-фторфенокси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 368. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 10,73 (шир. с, 1 H), 6,88-6,99 (м, 2 H), 6,70-6,80 (м, 2 H), 4,53-4,67 (м, 1 H), 3,98 (д, *J* = 14,48 Гц, 1 H), 3,66 (д, *J* = 14,87 Гц, 1 H), 3,19 (д, *J* = 10,56 Гц, 1 H), 2,61 (дд, *J* = 10,56, 5,87 Гц, 1 H), 2,50-2,58 (м, 1 H), 2,41-2,49 (м, 1 H), 2,30 (с, 3 H), 1,66-1,73 (м, 1 H), 1,24 (д, *J* = 5,87 Гц, 3 H).

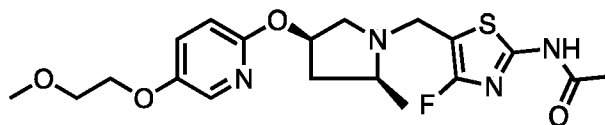
[00278] Пример 1-149



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1-146 из 1-метилпиперезина, *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-((5-бромпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХМС (ИЭР): [M+H] 449. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ м.д. 7,73 (д, *J* = 2,88 Гц, 1 H), 7,42 (дд, *J* = 9,01, 3,00 Гц, 1 H), 6,70 (д, *J* = 9,01 Гц, 1 H), 5,13-5,23 (м, 1 H), 3,95 (д, *J* = 14,51 Гц, 1 H), 3,56 (д, *J* = 14,51 Гц, 1 H), 3,06-3,15 (м, 5 H), 2,49-2,70 (м, 7 H), 2,34 (с, 3 H), 2,15-2,21 (м, 4 H), 1,52-1,69 (м, 1 H), 1,23 (д, *J* = 5,63 Гц, 3 H).

[00279] Пример 1-150



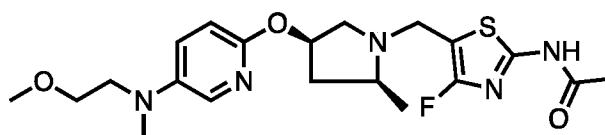
***трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-[[4-(2-метоксиэтокси)-2-пиридил]окси]-2-метилпирролидин-1-карбоксилат:**

трет-бутил (2*S*,4*R*)-4-[[4-(2-метоксиэтокси)-2-пиридил]окси]-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (100 мг, 337 мкмоль) добавляли к смеси 2-метоксиэтанола (51 мг, 675 мкмоль, 53 мкл), NaH (34 мг, 844 мкмоль, чистота 60%) в ТГФ (5,00 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Смесь гасили (NH₄Cl водн.), экстрагировали (EtOAc 3 x 10 мл), промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-[[4-(2-метоксиэтокси)-2-пиридил]окси]-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (106 мг, выход 88%).

***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:**

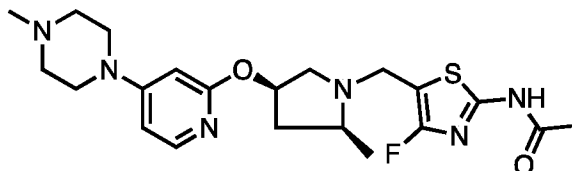
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 2, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-[[4-(2-метоксиэтокси)-2-пиридил]окси]-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХМС (ИЭР): [M+H] 425. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-*d*₄) δ м.д. 7,76 (д, *J* = 3,05 Гц, 1 H), 7,33 (дд, *J* = 9,00, 3,05 Гц, 1 H), 6,70 (д, *J* = 9,00 Гц, 1 H), 5,10-5,24 (м, 1 H), 4,09 (дд, *J* = 5,26, 3,74 Гц, 2 H), 3,97 (д, *J* = 14,65 Гц, 1 H), 3,71 (дд, *J* = 5,34, 3,66 Гц, 2 H), 3,58 (д, *J* = 14,65 Гц, 1 H), 3,41 (с, 3 H), 3,12 (д, *J* = 11,29 Гц, 1 H), 2,68 (дд, *J* = 11,22, 6,33 Гц, 1 H), 2,49-2,62 (м, 2 H), 2,18 (с, 3 H), 1,55-1,68 (м, 1 H), 1,24 (д, *J* = 5,65 Гц, 3 H).

[00280] Пример 1-151



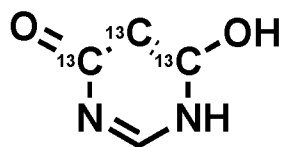
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-((2-метоксиэтил)(метил)амино)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1-146 из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-((5-бромпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 2-метокси-*N*-метилэтан-1-амин и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХМС (ИЭР): [M+H] 438. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ м.д. 7,56 (д, *J* = 3,18 Гц, 1 H), 7,26 (дд, *J* = 9,05, 3,18 Гц, 1 H), 6,66 (д, *J* = 8,80 Гц, 1 H), 5,08-5,17 (м, 1 H), 3,95 (д, *J* = 14,67 Гц, 1 H), 3,48-3,60 (м, 3 H), 3,35-3,45 (м, 2 H), 3,32 (с, 2 H), 3,10 (шир. д, *J* = 11,25 Гц, 1 H), 2,89 (с, 3 H), 2,65 (дд, *J* = 11,00, 6,36 Гц, 1 H), 2,48-2,59 (м, 2 H), 2,18 (с, 3 H), 1,54-1,67 (м, 1 H), 1,24 (д, *J* = 5,62 Гц, 3 H).

[00281] Пример 1-152



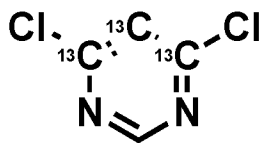
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1-22 из 1-(2-фторпиридин-4-ил)-4-метилпиперазина, *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида. ЖХМС (ИЭР): [M+H] 449. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ м.д. 7,74 (д, *J* = 6,11 Гц, 1 H), 6,51 (дд, *J* = 6,36, 2,20 Гц, 1 H), 6,13 (д, *J* = 1,96 Гц, 1 H), 5,14-5,21 (м, 1 H), 3,97 (шир. д., *J* = 14,67 Гц, 1 H), 3,56 (шир. д., *J* = 14,67 Гц, 1 H), 3,33-3,39 (м, 4 H), 3,11 (шир. д., *J* = 11,00 Гц, 1 H), 2,65 (шир. дд, *J* = 11,13, 6,24 Гц, 1 H), 2,51-2,60 (м, 5 H), 2,35 (с, 3 H), 2,18 (с, 3 H), 1,54-1,67 (м, 2 H), 1,24 (д, *J* = 5,62 Гц, 3 H).

[00282] Промежуточное соединение 16



Пиримидин-4,6-диол-4,5,6-¹³C₃: К смеси формамида (2,48 г, 2,19 мл, 55,2 ммоль) и раствора этилата натрия (26,0 г, 30 мл, 80,9 ммоль) в этаноле (21% масс.) добавляли диэтилмалонат-¹³C₃ (4,00 г, 3,72 мл, 24,5 ммоль) в течение 1 часа при 65-70 °С. Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали концентрированной водной HCl (5,6 мл) и водой (8,8 мл) при 0 °С. Полученный осадок фильтровали, промывали холодной водой и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,81 г; 99%).

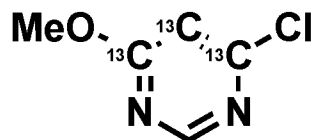
[00283] Промежуточное соединение 17



4,6-дихлорпиримидин-4,5,6-¹³C₃: К раствору оксихлорида фосфора (40,4 г, 24,5 мл, 263 ммоль) добавляли пиримидин-4,6-диол-4,5,6-¹³C₃ (2,82 г, 24,5 ммоль) одной порцией, а затем *N,N*-диметиланилин (4,75 г, 4,97 мл, 39,2 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и выливали в воду (50

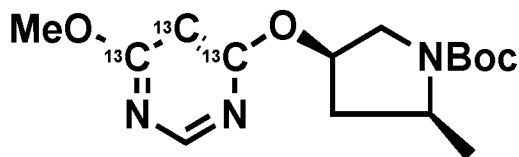
мл). Твердые вещества фильтровали и сушили, с получением 1,26 г указанного в заголовке соединения. Оставшийся раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении получая дополнительно 1,2 мг. Неочищенные продукты объединяли и очищали над SiO₂ с получением указанного в заголовке соединения (1,85 г; 50%).

[00284] Промежуточное соединение 18



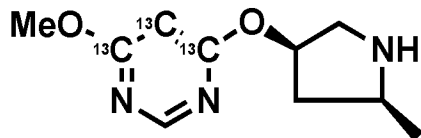
4-хлор-6-метоксипиримидин-4,5,6-¹³C₃: Раствор метоксида натрия, приготовленный из натрия (95 мг, 4,11 ммоль) и метанола (1,2 г, 1,53 мл, 38 ммоль), добавляли по каплям к раствору 4,6-дихлорпиримидина-4,5,6-¹³C₃ (624 мг, 4,11 ммоль) в метаноле (4,6 мл), поддерживая температуру на уровне комнатной температуры. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем добавляли дополнительное количество метоксида натрия (0,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 минут, а затем разбавляли DCM (12 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (426 мг, выход 70%).

[00285] Промежуточное соединение 19



трет-бутил (2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил-4,5,6-¹³C₃)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат: В трехгорлую круглодонную колбу загружали ТГФ (10,3 мл), медленно добавляли NaN (60% в минеральном масле, 0,43 г, 10,8 ммоль). Добавляли *t*-бутил (2S, 4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (1,60 г, 7,71 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться в течение 30 минут. В другую круглодонную колбу загружали 4-хлор-6-метоксипиримидин-4,5,6-¹³C₃ (1,14 г, 7,71 ммоль) в ТГФ (3,43 мл). Раствор нагревали до 60 °C и при этой температуре медленно добавляли ранее упомянутую смесь. Полученную смесь нагревали до 60 °C в течение 1,5 часов, а затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водн. раствор NH₄Cl (4 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали над SiO₂ с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г, 54%).

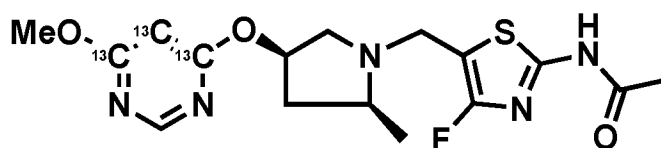
[00286] Промежуточное соединение 20



4-метокси-6-(((3R,5S)-5-метилпирролидин-3-ил)окси)пиримидин-4,5,6-¹³C₃: В трехгорлой круглодонной колбе растворяли трет-бутил (2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил-4,5,6-¹³C₃)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (1,30 г, 4,20 ммоль) в ДХМ. Раствор охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли ТФУ (2,90 г, 1,9 мл, 25,0 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли другую порцию ТФУ (1,5 экв.) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Смесь охлаждали до 0 °C. Добавляли 2 М NaOH (водн.) до pH = 11. Слои разделяли и щелочной водный слой

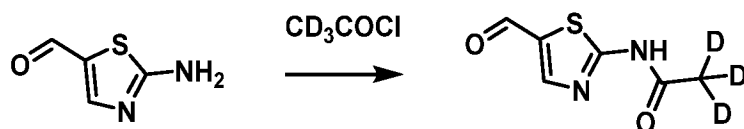
экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 786 мг указанного в заголовке соединения.

[00287] Пример 1-153



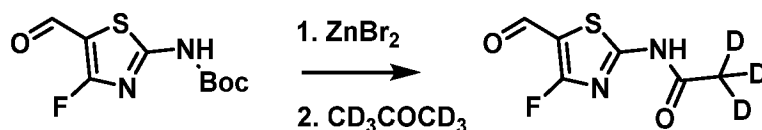
N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил-4,5,6-¹³C₃)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Триацетоксиборгидрид натрия (2,40 г, 11,1 ммоль), 4-метокси-6-(((3*R*,5*S*)-5-метилпирролидин-3-ил)окси)пиримидин-4,5,6-¹³C₃ (0,786 г, 3,70 ммоль) и уксусную кислоту (445 мг, 424 мкл, 7,41 ммоль) растворяли в этилацетате (15,7 г, 17 мл, 178 ммоль). Смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 5 минут при этой температуре. Затем одной порцией добавляли *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил) ацетамид (718 мг, 3,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40-50°C в течение 2 часов. Медленно добавляли 1 М водный раствор HCl (5 мл). Слои разделяли и органический слой снова экстрагировали 1 М водным раствором HCl (10 мл). Объединенные кислотные слои охлаждали до 0 °C и подщелачивали 2 М водным раствором NaOH (20 мл) до pH = 11. Осаждали твердое вещество; смесь перемешивали и охлаждали до комнатной температуры перед добавлением к смеси ДХМ (50 мл); слои разделяли. Водный слой снова экстрагировали ДХМ (50 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (1,36 г). Твердое вещество суспендировали в MeOH (5 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 10 минут. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали холодным MeOH с получением 485 мг указанного в заголовке соединения. Раствор концентрировали и в осадок выпадало в осадок больше твердого вещества. Это твердое вещество фильтровали с получением дополнительных 217 мг. Всего получали 702 мг указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР): [M+ H] 385,4.

[00288] Промежуточное соединение 21



N-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамид-2,2,2-*d*₃: К раствору 2-аминотиазол-5-карбальдегида (491 мг, 3,83 ммоль) и пиридина (930 мкл, 11 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли ацетил-*d*₃ хлорид (550 мкл, 7,7 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, затем упаривали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя этилацетат в дихлорметане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (452 мг, выход 68%). ЖХМС (ИЭР): [M+H] 174,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,93 (с, 1H), 8,23 (с, 1H).

[00289] Промежуточное соединение 22



N-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамид-2,2,2-*d*₃:

Этап 1: 2-амино-4-фтортиазол-5-карбальдегид: Бромид цинка (1,38 г, 6,13 ммоль) добавляли к смеси *трет*-бутил (4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)карbamата (503 мг, 2,04 ммоль) в ДХМ (12,5 мл) при комнатной

температуре. Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры. Удаляли 20% смеси. Оставшуюся смесь разбавляли эфиром и фильтровали, затем промывали эфиром с получением указанного в заголовке соединения (376 мг, выход 158%, скорректированный) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): [M+H] 146,9. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,60 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ -95,27 (шир. с, 1F).

Этап 2: *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамид-2,2,2-*d*₃: 2-амино-4-фтортиазол-5-карбальдегид (100 мг, 0,684 ммоль) и пиридин (170 мкл, 2,1 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) охлаждали до 0 °С. Медленно добавляли ангидрид уксусной кислоты-2,2,2-*d*₃ (130 мкл, 1,4 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. Реакционную смесь упаривали, затем остаток разделяли между водой и этилацетатом. Органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Образец очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, выход 18% или выход 28% за 2 этапа). ¹H ЯМР: (600 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,89 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР: (565 МГц, метанол-*d*₄) δ -100,90 (шир. с, 1F).

[00290] Промежуточное соединение 23



N-(5-(хлорметил-*d*)тиазол-2-ил)ацетамид:

Этап 1: *N*-(5-(гидроксиметил-*d*)тиазол-2-ил) ацетамид: к раствору *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида (300 мг, 1,76 ммоль) в MeOH (3,3 мл) и ТГФ (5,0 мл), перемешиваемых при 0 °С, медленно добавляли бородейтерид натрия (147 мг, 3,51 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl. Реакционную смесь концентрировали и обрабатывали водным раствором NH₄Cl, экстрагировали с помощью EtOAc (3х), промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (221 мг, выход 72%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 174,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,28 (д, J=1,00 Гц, 1H), 4,68-4,70 (м, 1H), 2,20 (с, 3H).

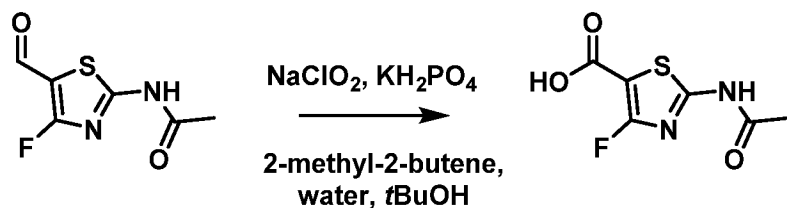
[00291] Промежуточное соединение 24



N-(5-(хлорметил-*d*)тиазол-2-ил)ацетамид:

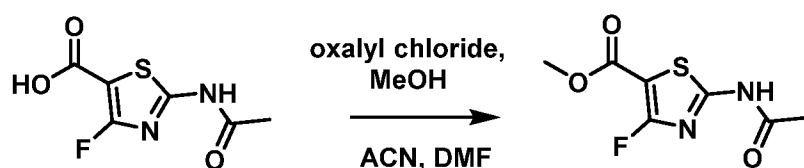
Этап 1: *N*-(5-(гидроксиметил-*d*)тиазол-2-ил) ацетамид: к раствору *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамида (300 мг, 1,76 ммоль) в MeOH (3,3 мл) и ТГФ (5,0 мл), перемешиваемых при 0 °С, медленно добавляли бородейтерид натрия (147 мг, 3,51 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl. Реакционную смесь концентрировали и обрабатывали водным раствором NH₄Cl, экстрагировали с помощью EtOAc (3х), промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (221 мг, выход 72%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 174,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,28 (д, J=1,00 Гц, 1H), 4,68-4,70 (м, 1H), 2,20 (с, 3H).

[00292] Промежуточное соединение 25



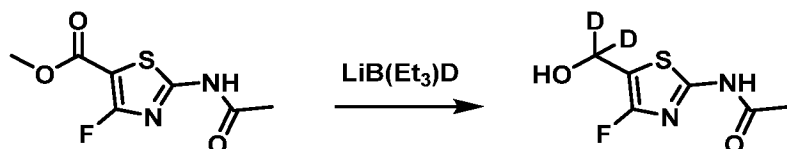
2-ацетамидо-4-фтортиазол-5-карбоновая кислота: К перемешиваемой смеси *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамида (500 мг, 2,66 ммоль), раствора монофосфата калия (1,09 г, 7,98 ммоль) в воде (5,0 мл) и 2-метил-2-бутена (3,7 мл, 35 ммоль) в *трет*-бутаноле (28 мл) по каплям добавляли хлорит натрия (1,80 г, 16,0 ммоль, чистота 80%) в воде (3,0 мл) при охлаждении на ледяной бане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли этилацетат и смесь промывали 5% раствором лимонной кислоты, затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Образец очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-50% метанол в метиленхлориде в качестве элюента. Выделяли 450 мг выделенного вещества, содержащего 25% исходного материала. 320 мг повторно очищали препаративной ВЭЖХ (ACN/H₂O, 0,1% модификатор ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения (174 мг, выход 45%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 205,0. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 2,22 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР: (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -97,03 (с, 1F).

[00293] Промежуточное соединение 26



Метил-2-ацетамидо-4-фтортиазол-5-карбоксилат: Во флаконе объемом 20 мл растворяли 2-ацетамидо-4-фтортиазол-5-карбоновую кислоту (50 мг, 0,25 ммоль) и оксалилхлорид (26 мкл, 0,31 ммоль) в ацетонитриле (1,0 мл). Через 5 минут по каплям добавляли ДМФ (10 мкл, 0,13 ммоль) при комнатной температуре с выделением большого количества газа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Метанол (1,0 мл) добавляли одной порцией и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, а затем полученный остаток разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO₃, а затем соевым раствором. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (33 мг, выход 63%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 219,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 3,83 (с, 3H), 2,22 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР: (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -96,25 (с, 1F).

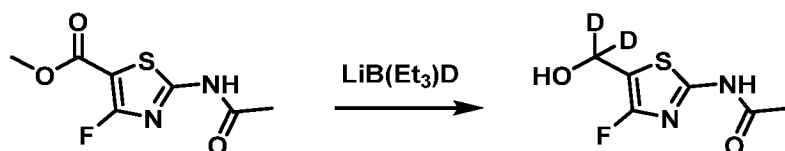
[00294] Промежуточное соединение 27



***N*-(4-фтор-5-(гидроксиметил-*d*₂)тиазол-2-ил)ацетамид:** К перемешиваемой смеси метил-2-ацетамидо-4-фтортиазол-5-карбоксилата (33 мг, 0,15 ммоль) в толуоле (1,0 мл) медленно добавляли триэтилбордейдтерид лития (310 мкл, 1М в ТГФ) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре, затем охлаждали до 0 °С и медленно добавляли дополнительное количество триэтилбордейдтерид лития (310 мкл, 1М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре.

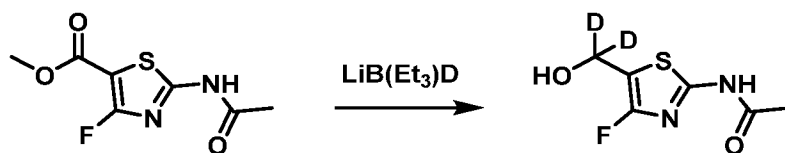
Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и очень медленно добавляли метанол (0,2 мл), а затем 5% раствор лимонной кислоты (4 мл) (с выделением газа). Смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, затем экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат в гептане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, выход 38%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 193,1. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 2,18 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР: (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -118,83 (с, 1F).

[00295] Промежуточное соединение 28



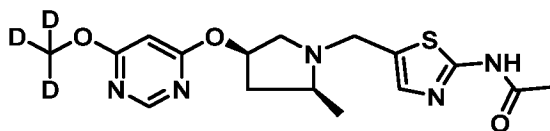
N-(4-фтор-5-(гидроксиметил-*d*₂)тиазол-2-ил)ацетамид: К перемешиваемой смеси метил-2-ацетамидо-4-фтортиазол-5-карбоксилата (33 мг, 0,15 ммоль) в толуоле (1,0 мл) медленно добавляли триэтилборорейтерид лития (310 мкл, 1М в ТГФ) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре, затем охлаждали до 0 °С и медленно добавляли дополнительное количество триэтилборорейтерид лития (310 мкл, 1М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и очень медленно добавляли метанол (0,2 мл), а затем 5% раствор лимонной кислоты (4 мл) (с выделением газа). Смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, затем экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат в гептане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, выход 38%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 193,1. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 2,18 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР: (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -118,83 (с, 1F).

[00296] Промежуточное соединение 29



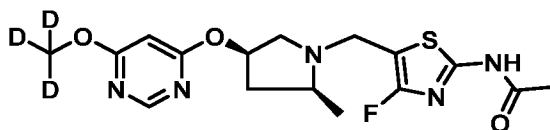
N-(4-фтор-5-(гидроксиметил-*d*₂)тиазол-2-ил)ацетамид: К перемешиваемой смеси метил-2-ацетамидо-4-фтортиазол-5-карбоксилата (33 мг, 0,15 ммоль) в толуоле (1,0 мл) медленно добавляли триэтилборорейтерид лития (310 мкл, 1М в ТГФ) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре, затем охлаждали до 0 °С и медленно добавляли дополнительное количество триэтилборорейтерид лития (310 мкл, 1М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и очень медленно добавляли метанол (0,2 мл), а затем 5% раствор лимонной кислоты (4 мл) (с выделением газа). Смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, затем экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат в гептане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, выход 38%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 193,1. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 2,18 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР: (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -118,83 (с, 1F).

[00297] Пример 1-154



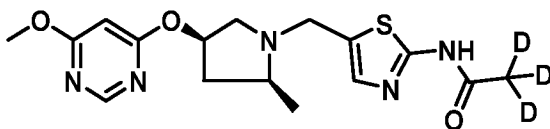
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(метокси-*d*₃)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-бром-6-(метокси-*d*₃)пиримидина и *N*-(5-(хлорметил)тиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 367,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,33 (д, J = 1,00 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,12 (д, J = 0,75 Гц, 1H), 5,29-5,36 (м, 1H), 4,13 (дд, J = 1,13, 14,18 Гц, 1H), 3,54 (д, J = 14,31 Гц, 1H), 3,10 (д, J = 11,55 Гц, 1H), 2,50-2,66 (м, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,57-1,67 (м, 1H), 1,24 (д, J = 5,77 Гц, 3H).

[00298] Пример 1-155



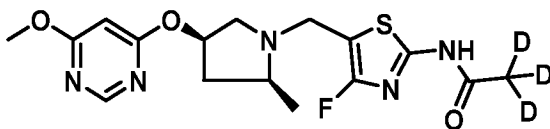
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(метокси-*d*₃)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-бром-6-(метокси-*d*₃)пиримидина и *N*-(5-(хлорметил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамида.. ЖХ-МС (ИЭР): [M + H] 385,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,35 (д, J = 1,00 Гц, 1H), 6,13 (д, J = 1,00 Гц, 1H), 5,28-5,37 (м, 1H), 3,96 (дд, J = 1,00, 14,56 Гц, 1H), 3,56 (д, J = 14,31 Гц, 1H), 3,13 (д, J = 11,29 Гц, 1H), 2,67 (дд, J = 5,77, 11,04 Гц, 1H), 2,51-2,63 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,56-1,66 (м, 1H), 1,24 (д, J = 5,77 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР: (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -117,94 (с, 1F).

[00299] Пример 1-156



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид-2,2,2-*d*₃:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(5-формилтиазол-2-ил)ацетамид-2,2,2-*d*₃. ЖХ-МС (ИЭР): [M + H] 367,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,34 (д, J = 0,75 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,13 (д, J = 0,75 Гц, 1H), 5,27-5,37 (м, 1H), 4,13 (дд, J = 1,00, 14,31 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,55 (д, J = 14,31 Гц, 1H), 3,10 (д, J = 11,29 Гц, 1H), 2,51-2,67 (м, 3H), 1,57-1,69 (м, 1H), 1,25 (д, J = 6,02 Гц, 3H).

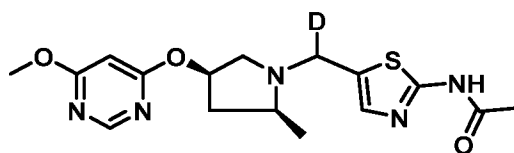
[00300] Пример 1-157



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид-2,2,2-*d*₃ трифторацетатная соль:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(4-фтор-5-формилтиазол-2-ил)ацетамид-2,2,2-*d*₃. ЖХ-МС (ИЭР): [M + H] 385,2. ¹H ЯМР: (600 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,43 (шир. с, 1H), 6,21 (шир. с, 1H), 5,66 (шир. с, 1H), 4,70 (шир. с, J

= 14,67 Гц, 1H), 4,46 (шир. д, J = 14,67 Гц, 1H), 3,95 (шир. с, 3H), 3,60-3,81 (м, 3H), 2,95 (шир. с, 1H), 1,94-2,05 (м, 1H), 1,55 (шир. с, 3H). ¹⁹F ЯМР: (565 МГц, метанол-*d*₄) δ -77,14 (шир. с, 3F), -110,91 (шир. с, 1F).

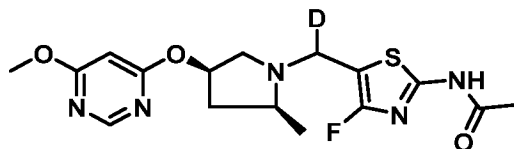
[00301] Пример 1-158



***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил-*d*)тиазол-2-ил)ацетамид:**

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(5-(хлорметил-*d*)тиазол-2-ил)ацетамида. ЖХМС (ИЭР): [M + H] 365,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,34 (д, J = 1,00 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 0,75 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,28-5,37 (м, 1H), 4,11 (с, 0,5H), 3,92 (с, 3H), 3,53 (с, 0,5H), 3,10 (д, J = 11,29 Гц, 1H), 2,51-2,69 (м, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,58-1,68 (м, 1H), 1,25 (дд, J = 0,75, 5,77 Гц, 3H).

[00302] Пример 1-159



***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил-*d*)тиазол-2-ил)ацетамид:**

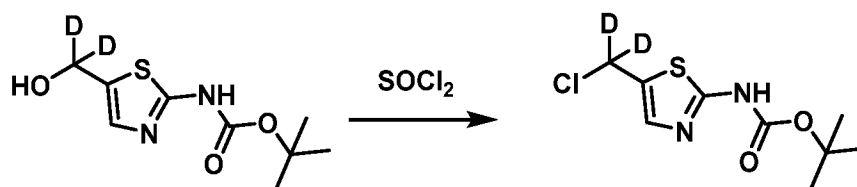
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(5-(хлорметил-*d*)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M + H] 383,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,35 (д, J = 1,00 Гц, 1H), 6,14 (д, J = 1,00 Гц, 1H), 5,29-5,37 (м, 1H), 3,95 (с, 0,5H), 3,92 (с, 3H), 3,54 (с, 0,5H), 3,10-3,16 (м, 1H), 2,68 (тд, J = 5,55, 11,23 Гц, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,56-1,67 (м, 1H), 1,24 (д, J = 5,52 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР: (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -117,92 (шир. с, 1F).

[00303] Промежуточное соединение 30



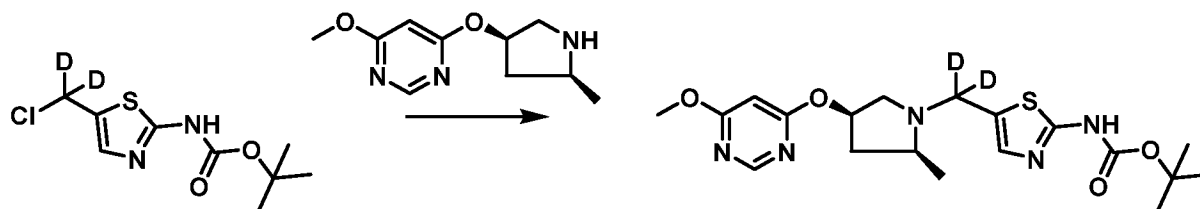
трет-бутил (5-(гидрометил-*d*₂)тиазол-2-ил)карбамат: дейтерид лития-алюминия (54 мг, 1,3 ммоль) добавляли к раствору этил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)тиазол-5-карбоксилата (300 мг, 1,10 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при температуре 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли 5 мл эфира, охлаждали до 0 °С и осторожно гасили, добавляя по каплям воду (55 мкл). Через 10 мин добавляли 15% водный раствор NaOH (55 мкл), затем 165 мкл воды. Еще через 10 мин смесь фильтровали через слой из CELITE®, промывали эфиром и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc в гептане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (93 мг, выход 37%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+Na] 255,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,19 (с, 1H), 1,54 (с, 9H).

[00304] Промежуточное соединение 31



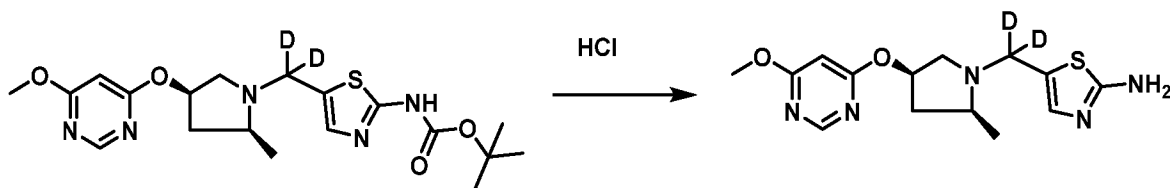
трет-бутил(5-(хлорметил- d_2)тиазол-2-ил)карбамат: Тионилхлорид (120 мкл, 1,6 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил (5-(гидроксиметил- d_2)тиазол-2-ил)карбамата (93 мг, 0,40 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) при температуре 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (111 мг). ЖХ-МС (ИЭР): [M-C₄H₈+H] 191,1 для метилового эфира (образец для ЖХ-МС в MeOH).

[00305] Промежуточное соединение 32



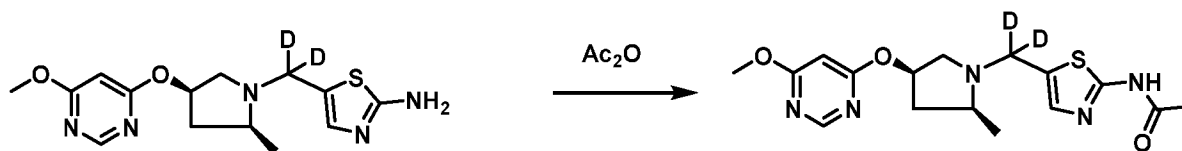
трет-бутил (5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил- d_2)тиазол-2-ил)карбамат: 4-метокси-6-(((3R,5S)-5-метилпирролидин-3-ил)окси)пиримидин (93 мг, 0,44 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1,0 мл) и по каплям добавляли ТЭА (250 мкл, 1,8 ммоль). По каплям добавляли трет-бутил (5-(хлорметил- d_2)тиазол-2-ил)карбамат (111 мг, 0,44 ммоль) в виде раствора в ацетонитриле (2,0 мл). Через 2 часа реакционную смесь упаривали досуха, разделяли между водой и этилацетатом. Органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат/этанол (3:1) (с 2% NH₄OH) в гептане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 59%). ЖХ-МС (ИЭР): [M + H] 424,2. ¹H ЯМР: (600 МГц, метанол- d_4) δ 8,34 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,29-5,38 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,10 (д, J = 11,74 Гц, 1H), 2,53-2,68 (м, 3H), 1,63 (ддд, J = 3,67, 8,99, 13,02 Гц, 1H), 1,54 (с, 9H), 1,25 (д, J = 5,87 Гц, 3H).

[00306] Промежуточное соединение 33



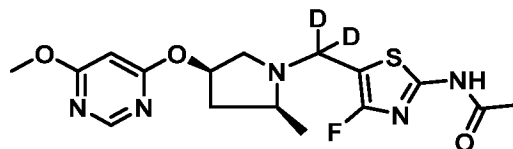
5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил- d_2)тиазол-2-аминогидрохлоридная соль: Трет-бутил(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил- d_2)тиазол-2-ил)карбамат (50 мг, 0,12 ммоль) растворяли в ДХМ (1,0 мл) и к этому добавляли хлористый водород (0,30 мл, 4 М в диоксане). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем упаривали досуха и перегоняли совместно с ДХМ с получением указанного в заголовке соединения в виде соли HCl. ЖХ-МС (ИЭР): [M+H]: 324,1.

[00307] Пример 1-160



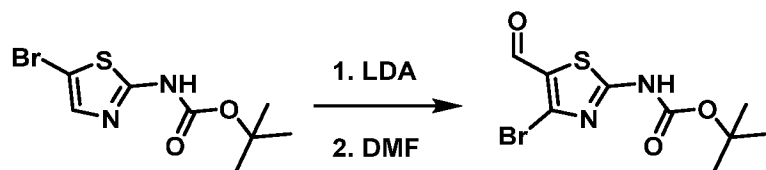
***N*-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил-*d*₂)тиазол-2-ил)ацетамид:** 5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил-*d*₂)тиазол-2-амино (0,12 ммоль, х гидрохлоридная соль) растворяли в ДХМ (2,0 мл) и пиридине (50 мкл, 0,62 ммоль). К этому добавляли уксусный ангидрид (27 мкл, 0,29 ммоль), а затем дополнительно пиридин (1 мл, 12 ммоль) и уксусный ангидрид (35 мкл, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем упаривали досуха, разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Образец очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат/этанол (3:1) (с 2% NH₄OH) в гептане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, выход 32% за 2 этапа). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 366,1. ¹H ЯМР: (600 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,34 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,29-5,36 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,09 (д, J = 11,01 Гц, 1H), 2,52 -2,68 (м, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,58-1,68 (м, 1H), 1,25 (д, J = 5,14 Гц, 3H).

[00308] Пример 1-161



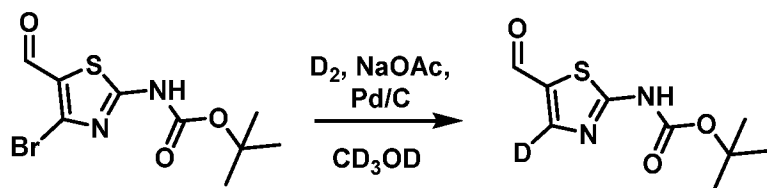
***N*-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил-*d*₂)тиазол-2-ил)ацетамид:** Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как это показано на схеме 1, из *трет*-бутил(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(5-(хлорметил-*d*₂)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамида. ЖХ-МС (ИЭР): [M + H] 384,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,35 (д, J = 0,75 Гц, 1H), 6,13 (д, J = 1,00 Гц, 1H), 5,27-5,38 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,13 (д, J = 11,55 Гц, 1H), 2,68 (дд, J = 6,27, 11,29 Гц, 1H), 2,51-2,63 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,56-1,66 (м, 1H), 1,24 (д, J = 5,77 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР: (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -117,92 (с, 1F).

[00309] Промежуточное соединение 34



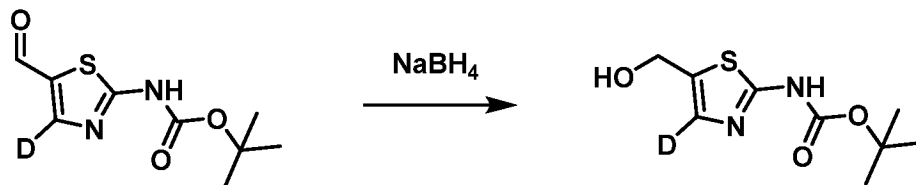
***Трет*-бутил (4-бром-5-формилтиазол-2-ил)карбамат:** К раствору диизопропиламина (3,3 мл, 23 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С медленно добавляли *n*-бутиллитий (14,8 мл, 1,6 М в гексане). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, а затем медленно добавляли *трет*-бутил(5-бромтиазол-2-ил)карбамат (2,00 г, 7,16 ммоль) в виде раствора в ТГФ (20 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С, после чего добавляли ДМФ (1,8 мл, 23 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли ЕА и воду, слои разделяли и органические слои промывали солевым раствором. Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат в гептане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (1,53 г, выход 70%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+H] 308,9 для ⁸¹Br. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,83 (с, 1H), 1,56 (с, 9H).

[00310] Промежуточное соединение 35



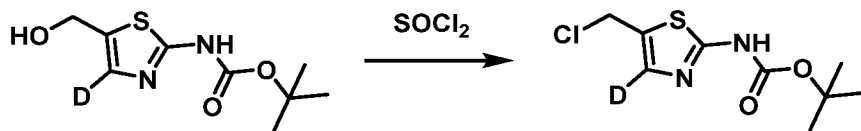
трет-бутил (5-формилтиазол-2-ил-4-*d*) карбамат: В колбу в атмосфере азота со смесью *трет*-бутил (4-бром-5-формилтиазол-2-ил)карбамата (202 мг, 0,66 ммоль) и ацетата натрия (113 мг, 1,38 ммоль) добавляли палладий на угле (91 мг, 10%) и безводный метанол-*d*₄ (5,0 мл). В суспензию медленно барботировали газообразный дейтерий при перемешивании в течение 15 минут, а затем реакционную колбу при интенсивном перемешивании соединяли с баллоном, заполненным газообразным дейтерием, в течение ночи. Палладиевую чернь фильтровали и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали. Остаток переносили в воду, EtOAc. Органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (131 мг, выход 87%). ЖХ-МС (ИЭР): [M-C₄H₈+H] 174,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,87 (с, 1H), 1,56 (с, 9H).

[00311] Промежуточное соединение 36



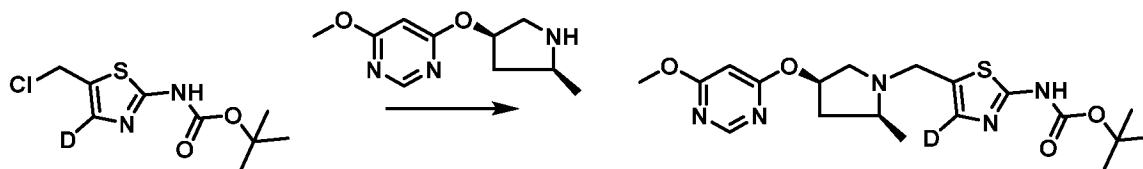
трет-бутил (5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил-4-*d*) карбамат: К перемешиваемому при 0 °С раствору *трет*-бутил(5-формилтиазол-2-ил-4-*d*)карбамата (131 мг, 0,57 ммоль) в MeOH (1,4 мл) и ТГФ (2,2 мл) медленно добавляли боргидрид натрия (58 мг, 1,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили, добавляя по каплям насыщенный водный раствор NH₄Cl (2 мл). Реакционную смесь концентрировали и обрабатывали водным раствором NH₄Cl, экстрагировали с помощью EtOAc (3х), промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (128 мг, выход 97%). ЖХ-МС (ИЭР): [M+Na] 254,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,68 (с, 2H), 1,54 (с, 9H).

[00312] Промежуточное соединение 37



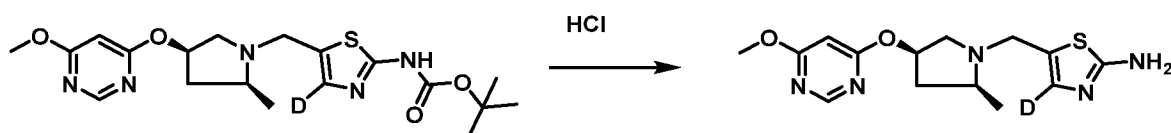
трет-бутил(5-(хлорметил) тиазол-2-ил-4-*d*) карбамат: Тионилхлорид (160 мкл, 2,2 ммоль) при 0 °С добавляли к смеси *трет*-бутил(5-(гидроксиметил)тиазол- 2-ил-4-*d*) карбамата (128 мг, 0,55 ммоль) в ДХМ (1,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, после чего концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ИЭР): [M-C₄H₈+H] 190,1 для метилового эфира (образец для ЖХ-МС в метаноле).

[00313] Промежуточное соединение 38



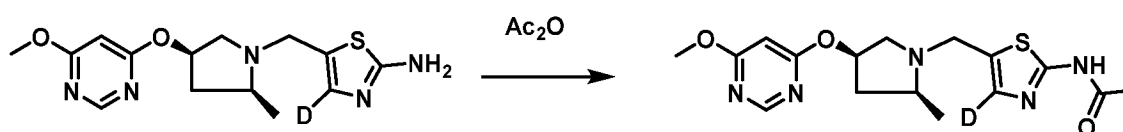
трет-бутил(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил) метил)тиазол-2-ил-4-d) карбамат: 4-метокси-6-(((3R,5S)-5-метилпирролидин-3-ил)окси)пиримидин (128 мг, 0,61 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1,5 мл) и к нему по каплям добавляли ТЭА (340 мкл, 2,45 ммоль). По каплям добавляли трет-бутил(5-(хлорметил)тиазол-2-ил-4-d)карбамат (0,55 ммоль) в виде раствора ацетонитрила (1,5 мл) при перемешивании. Через 2 часа реакционную смесь упаривали досуха, разделяли между водой и этилацетатом. Органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат/этанол (3:1) (с 2% NH_4OH) в гептане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (177 мг, выход 68% за 2 этапа). ЖХ-МС (ИЭР): $[\text{M} + \text{H}]$ 423,2. ^1H ЯМР: (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,34 (д, $J = 0,75$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J = 0,75$ Гц, 1H), 5,29-5,35 (м, 1H), 4,11 (д, $J = 14,06$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,54 (д, $J = 14,31$ Гц, 1H), 3,11 (д, $J = 11,29$ Гц, 1H), 2,50-2,68 (м, 3H), 1,57-1,66 (м, 1H), 1,54 (с, 9H), 1,24 (д, $J = 5,77$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 39



5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-4-d-2-аминогидрохлоридная соль: Трет-бутил (5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил) метил)тиазол-2-ил-4-d) карбамат (78 мг, 0,18 ммоль) растворяли в ДХМ (1,5 мл) и хлористом водороде (460 мкл, 4М в диоксане). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, после чего реакционную смесь упаривали досуха, совместно перегоняли с 1X MeOH, затем совместно перегоняли с 2X ДХМ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ИЭР): $[\text{M} + \text{H}]$ 323,1.

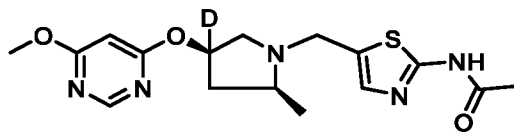
[00314] Пример 1-162



N-(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил) метил)тиазол-2-ил-4-d)ацетамид: 5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-4-d-2-амин (0,18 ммоль, х гидрохлоридная соль) растворяли в ДХМ (1,5 мл) и пиридине (1,0 мл). К этому добавляли уксусный ангидрид (52 мкл, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем упаривали досуха, разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат/этанол (3:1) (с 2% NH_4OH) в гептане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, выход 32% за 2 этапа). ЖХ-МС (ИЭР): $[\text{M} + \text{H}]$ 365,2. ^1H ЯМР: (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,33 (д, $J = 1,00$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J = 0,75$ Гц, 1H), 5,29-

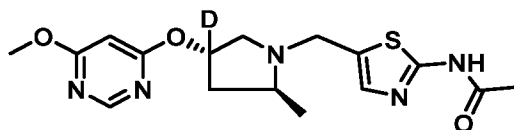
5,35 (м, 1H), 4,13 (д, J = 14,06 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,55 (д, J = 14,05 Гц, 1H), 3,10 (д, J = 11,55 Гц, 1H), 2,50-2,67 (м, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,58-1,67 (м, 1H), 1,24 (д, J = 5,77 Гц, 3H).

[00315] Пример 1-163



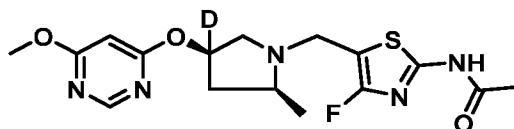
N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил-4-*d*)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как показано на схеме 1, из *трет*-бутил (2*S*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат-4-*d*, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(5-(хлорметил)тиазол-2-ил) ацетамида. Смесь продуктов разделяли на отдельные диастереомеры с помощью ВЭЖХ [XSelect CSH Prep C18 OBD 5 мкм, 30x100 мм; Метод: (А) 95% {H₂O} // (В) 5% {ацетонитрил} с 0,2% NH₄OH (начальные условия сохраняются в течение 0,5 мин), затем линейный градиент до 50% (А)/50% (В) более 12 мин (скорость потока: 50 мл/мин)], затем SFC [CHIRALPAK AD-H 30x250 мм, 5 мкм; Метод: 40% IPA с 0,1% DEA в CO₂ (скорость потока: 100 мл/мин, ABPR 120 бар, MBPR 60 фунт/кв. дюйм, температура колонки 40 °C)]. ЖХ-МС (ИЭР): [М + Н] 365,2. ¹Н ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,33 (д, J = 0,75 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,13 (д, J = 0,75 Гц, 1H), 4,13 (дд, J = 0,88, 14,18 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,54 (д, J = 14,06 Гц, 1H), 3,09 (д, J = 11,29 Гц, 1H), 2,63 (д, J = 11,55 Гц, 1H), 2,51-2,60 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,56-1,67 (м, 1H), 1,23-1,27 (м, 3H).

[00316] Пример 1-164



N-(5-(((2*S*,4*S*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил-4-*d*)метил)тиазол-2-ил)ацетамид. Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как на схеме 1, из *трет*-бутил (2*S*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат-4-*d*, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(5-(хлорметил)тиазол-2-ил) ацетамид. Смесь продуктов разделяли на отдельные диастереомеры с помощью ВЭЖХ [XSelect CSH Prep C18 OBD 5 мкм, 30x100 мм; Метод: (А) 95% {H₂O} // (В) 5% {ацетонитрил} с 0,2% NH₄OH (начальные условия сохраняются в течение 0,5 мин), затем линейный градиент до 50% (А)/50% (В) более 12 мин (скорость потока: 50 мл/мин)], затем SFC [CHIRALPAK AD-H 30x250 мм, 5 мкм; Метод: 40% IPA с 0,1% DEA в CO₂ (скорость потока: 100 мл/мин, ABPR 120 бар, MBPR 60 фунт/кв. дюйм, температура колонки 40 °C)]. ЖХ-МС (ИЭР): [М + Н] 365,2. ¹Н ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,34 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,08 (д, J = 0,75 Гц, 1H), 4,13 (д, J = 14,05 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,69 (д, J = 14,31 Гц, 1H), 3,54 (д, J = 11,04 Гц, 1H), 2,84-2,93 (м, 1H), 2,50 (д, J = 11,29 Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,10 (дд, J = 6,15, 13,93 Гц, 1H), 1,89 (дд, J = 10,29, 13,80 Гц, 1H), 1,21 (дд, J = 6,02 Гц, 3H).

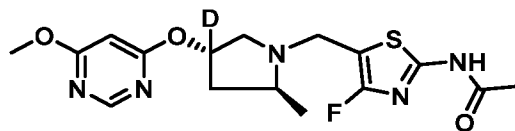
[00317] Пример 1-165



N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил-4-*d*)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как на схеме 1, из *трет*-бутил (2*S*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат-4-*d*, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(5-(хлорметил)-4-

фтортиазол-2-ил) ацетамида. Смесь продуктов разделяли на отдельные диастереомеры с помощью SFC [CHIRALPAK AD-H 30x250 мм, 5 мкм; Метод: 45% MeOH с 0,1% DEA в CO₂ (скорость потока: 100 мл / мин, ABPR 120 бар, MBPR 40 фунт/кв. дюйм, температура колонки 40 °C)]. ЖХ-МС (ИЭР): [М + Н] 383,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,35 (д, J = 1,00 Гц, 1H), 6,13 (д, J = 1,00 Гц, 1H), 3,96 (дд, J = 1,00, 14,56 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,55 (д, J = 14,56 Гц, 1H), 3,12 (д, J = 11,29 Гц, 1H), 2,66 (д, J = 11,29 Гц, 1H), 2,50-2,62 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,55-1,66 (м, 1H), 1,24 (д, J = 5,77 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР: (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -117,94 (с, 1F).

[00318] Пример 1-166



N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*S*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил) окси)-2-метилпирролидин-1-ил-4-*d*)метил)тиазол-2-ил)ацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как на схеме 1, из *трет*-бутил (2*S*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат-4-*d*, 4-хлор-6-метоксипиримидина и *N*-(5-(хлорметил)-4-фтортиазол-2-ил) ацетамида. Смесь продуктов разделяли на отдельные диастереомеры с помощью SFC [CHIRALPAK AD-H 30x250 мм, 5 мкм; Метод: 45% MeOH с 0,1% DEA в CO₂ (скорость потока: 100 мл / мин, ABPR 120 бар, MBPR 40 фунт/кв. дюйм, температура колонки 40 °C)]. ЖХ-МС (ИЭР): [М + Н] 383,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,34 (д, J = 0,75 Гц, 1H), 6,07 (д, J = 1,00 Гц, 1H), 3,95 (дд, J = 0,75, 14,81 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,66 (д, J = 14,56 Гц, 1H), 3,56 (д, J = 10,79 Гц, 1H), 2,80-2,92 (м, 1H), 2,52 (д, J = 10,79 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,08 (дд, J = 6,15, 13,93 Гц, 1H), 1,86 (дд, J = 10,16, 13,93 Гц, 1H), 1,20 (д, J = 6,02 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР: (376 МГц, метанол-*d*₄) δ -118,18 (с, 1F).

[00319] Биологические данные

[00320] Биохимический анализ ингибирования фермента OGA

[00321] Рекombинантный фермент OGA человека полной длины был приобретен у компании Origene. Субстрат 4-MUGlcNAc был приобретен у компании Sigma. Все остальные реагенты были приобретены у компании Sigma или Fisher. Буфер для анализа состоял из буферной системы McIlvaine, pH 6,4 (0,2 M Na₂HPO₄, смешанный с 0,1 M лимонной кислотой) и 0,01% БСА. Реакционная смесь содержала 1 нМ OGA, 100 мкМ 4-MUGlcNAc (K_m) и соединения в конечном объеме 10 мкл. Реакционную смесь инкубировали в течение 90 минут при комнатной температуре, гасили 40 мкл 3М глицина, pH 10 и измеряли с помощью считывающего устройства Perkin Elmer Envision для планшетов (Экстинкция: 355 нм /Эмиссия: 460 нм). Соединения тестировали с 10-точечным дозозависимым ответом, начиная с 20 мкМ с 4-кратным разведением. Данные аппроксимировали с использованием GraphPad Prism с использованием 4-параметрической аппроксимации с переменным наклоном.

[00322] Описание клеточного MSD-анализа OGA-Tau

[00323] Клетки НЕК-293Т трансфицировали плазмидами OGT и Tau-V5 с использованием липофектамина и выращивали в течение ночи. На следующий день клетки собирали и повторно высевали из расчета 1x10⁵ клеток на лунку в 96-луночные планшеты. Клетки инкубировали в течение 4 часов при 37°C, прежде чем добавляли соединения в концентрации 1 мкМ, с 3-кратными разведениями при 10-точечном титровании. Луночные планшеты инкубировали с соединениями в течение ночи при 37°C. На следующий день из лунок удаляли среду осторожной аспирацией и в каждую лунку добавляли 120 мкл 1х буфера для лизиса клеток, смешанного с протеазой и коктейлем фосфатаз. Замораживание-оттаивание выполняли при -80°C, после чего перемешивали перед переносом 50 мкл на планшеты MSD, покрытые антителом V5-tag для захвата

тау-белка. Планшеты MSD инкубировали в течение ночи при 4°C на шейкере для планшетов. На следующий день планшеты промывали и инкубировали с антителом Tau-S400-GlcNAc в течение 2 часов, а затем проявляли с антителом кролика Sulfo-tag. Окончательное считывание проводили с помощью считывающего устройства MSD 600. Данные анализировали с использованием GraphPad или Genedata, данные нормализовали и наносили на график % активности в зависимости от логарифма концентрации соединения. Значения IC₅₀ были получены с применением четырехпараметрической подгонки.

[00324] Описание анализа стабильности в микросомах печени крысы

[00325] Соединение (конечная концентрация 1 мкМ) инкубировали с микросомами печени крысы (0,5 мг/мл) в 0,1 М натрий-фосфатном буфере (pH 7,4) плюс 3,3 мМ хлорида магния в присутствии или в отсутствие 1 мМ никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН) при 37°C. Аликвоты (40 мкл) через 0, 5, 10, 15, 25 и 40 минут после добавления НАДФН (или добавления соединения для реакций в отсутствие НАДФН) переносили в отдельные лунки 96-луночного планшета, содержащие 40 нг/мл 8-циклопентил-1,3-дипропилксантина (CPDPX, внутренний стандарт) в 160 мкл ацетонитрила:метанола (1:1 об/об). Планшеты, содержащие образцы, центрифугировали (10 минут, 3220 x g) и 50 мкл супернатанта из каждой лунки переносили в лунку 96-луночного планшета с чистым аналитическим образцом, содержащую 300 мкл смеси ацетонитрил/вода/муравьиная кислота в соотношении 20:80:0,1, после чего непосредственно вводили в систему ЖХ/МС/МС для анализа образцов.

[00326] Условия ВЭЖХ и масс-спектрометра для анализа стабильности

[00327] Система ЖХ/МС/МС состояла из системы RapidFire® 300 со сверхвысокой пропускной способностью (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния), соединенной с масс-спектрометром Triple Quad 5500 (ABSciex, Фостер-Сити, Калифорния). Загрузку образца и промывку выполняли на картридже RapidFire® C4 с использованием 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве подвижной фазы А и элюирование образца с использованием 0,1% муравьиной кислоты в смеси ацетонитрил:метанол (1:1 об/об) в качестве подвижной фазы В.

[00328] Рабочие параметры RapidFire®:

Таблица 1: Программная последовательность процесса с помощью RapidFire®	Продолжительность (мс)	Подвижная фаза	Скорость потока (мл/мин)
Распыление	1200	А	1,0
Загрузка/Промывание	4000	А	1,0
Элюирование	7000	В	1,0
Повторное уравнивание	500	А	1,0

[00329] Рабочие параметры масс-спектрометра:

Таблица 2: Параметры масс-спектрометра MRM Q1 (а.е.м.)	Q3 Mass (а.е.м.)	Выдержка (мсек)	Потенциал разложения		Энергия соударений	Напряжение на выходе соударений
305,2	263,1	50	180	30	15	CPDPX

Параметр возбуждения	Установочный параметр
CAD газ	9
«Газовая завеса»	30

Ионный источник газа 1	60
Ионный источник газа 2	70
Напряжение ионного распыления	5500
Температура	600

[00330] Анализ данных.

[00331] $CL_{int, app}$ (кажущийся внутренний клиренс) рассчитывали с использованием следующего уравнения стабильности в микросомах.

$$C_{int, app} = \frac{0,693}{T_{y2, in vitro}} = \frac{\text{объем инкубационной камеры}}{\text{мг микросомального белка}} = \frac{45 \text{ мг микросомального белка}}{\text{грамм печени}} = \frac{20^a \text{ грамм печени}}{\text{кг массы тела}}$$

где «а» представляет 45 г печени/кг массы тела крысы.

$CL_{int, app}$ (кажущийся внутренний клиренс) рассчитывали с использованием следующего уравнения стабильности в гепатоцитах:

CL_{her} (печеночный клиренс) рассчитывали с использованием следующего уравнения для микросом.

$$CL_{her} = \frac{Q_h \times CL_{int, app}}{Q_h + CL_{int, app}}$$

с использованием 55 мл/мин/кг в качестве Q_h (кровоток в печени) для крысы.

[00332] Описание анализа коэффициента эффлюкса MDR1-MDCK

[00333] Монослой клеток MDR1-MDCK выращивали до слияния на микропористых полиэфирных мембранах в 96-луночных вставных планшетах Corning. Буфер для анализа проницаемости представлял собой сбалансированный солевой раствор Хенкса, содержащий 10 mM HEPES при pH 7,4. Лоперамид (1 мкМ) использовали в качестве положительного контроля субстрата Р-гр. Пропранолол и бестатин (1 мкМ) использовали в качестве компараторов с высокой и низкой проницаемостью соответственно.

[00334] Тестируемые соединения или положительный контроль субстрата Р-гр/компараторы проницаемости добавляли в соответствующие апикальные и базолатеральные камеры для двунаправленной оценки проницаемости. Приемный буфер (буфер переноса с добавлением 1% бычьего сывороточного альбумина) добавляли в соответствующие приемные камеры. Клетки MDR1-MDCK инкубировали с тестируемыми соединениями при 37°C с 5% CO₂ в течение 2 часов. Образцы собирали из донорской камеры как через 0, так и через 120 минут, а из приемной камеры - через 120 минут. Концентрации тестируемого и контрольного соединения определяли с помощью анализа ЖХ-МС/МС. Каждое определение выполняли в трех повторностях. Кажущаяся проникающая способность (P_{app}), коэффициент эффлюкса и массовый баланс (процент извлечения) рассчитывали следующим образом.

$$P_{app} = (dC_r/dt) \times V_r / (A \times C_E)$$

$$\text{Массовый баланс} = 100 \times ((V_r \times C_r^{final}) + (V_d \times C_d^{final})) / (V_d \times C_E)$$

$$\text{Коэффициент эффлюкса} = P_{app(B-A)} / P_{app(A-B)}$$

где:

dC_r/dt — совокупная концентрация в приемном отделе в зависимости от времени в $\mu\text{мг}^{-1}$

V_r — объем приемного отдела в см^3

V_d — объем отдела донора в см^3

A — площадь вставки (0,143 см^2 для 96-луночной вставки)

C_E — расчетная экспериментальная концентрация (время = 0) дозирочного раствора

C_r^{final} — концентрация приемника в конце инкубационного периода

C_d^{final} — концентрация донора в конце инкубационного периода.

[00335] В следующей таблице 1 показаны данные об активности некоторых соединений по данному изобретению. В некоторых случаях анализы ингибирования OGA, коэффициента эффлюкса в MDR1-MDCK и стабильности в микросомах печени крысы были повторены, и всякий раз, когда окончательные данные в последующих анализах были разными, данные представлены ниже и отмечены звездочкой (*). Символ «-» означает, что данные отсутствуют.

Пример	Биохимический IC ₅₀ OGA (нМ)	OGA (S400 O- GLCNAC) IC ₅₀ (μM)	Коэффициент эффлюкса в MDR1-MDCK	
			(B-A/A-B)	RLM % Qh (%)
1-1	< 1	0,002	4,8	31
1-2	210	0,035	2,3 2,1*	86
1-3	140	0,038	2,3 2,2*	82
1-4	1,2	0,006	6,1	94
1-5	1,6	0,004	3,1	93
1-6	80	0,037	1,7	40
1-7	>1000 2000*	-	-	-
1-8	460	>1,000	2,3	76
1-9	39	0,032	1,9	87
1-10	28	0,115	1,9	76
1-11	< 1	0,003	1,1 1,9*	73
1-12	< 1	0,003 0,002*	10,0 8,9*	97 98*
1-13	1,1	0,002	2,4	90
1-14	1,3	0,005	2,9	68
1-15	< 1	0,002	2,2	95
1-16	< 1	0,001	9,7	50 51*
1-17	< 1	0,002	12,0 12,4*	88
1-18	2,4	0,012	11,7	48
1-19	1,2	- 0,006*	3,2	60
1-20	< 1	- 0,007*	2,9 3,0*	63

1-21	< 1	0,007 0,008*	3,8	-
1-22	< 1	0,002	2,8 2,9*	44 48*
1-23	< 1	0,003	7,7	31
1-24	< 1	0,001	21,9	51
1-25	< 1	< 0,001	25,4	46
1-26	< 1	0,001	10,1	53
1-27	850	-	-	-
1-28	16	0,047	1,8	33
1-29	58	0,097	2,9	63
1-30	15	0,021	3,0	73
1-31	2900	>1,000	2,9	40
1-32	14	0,032	3,1	83
1-33	17	0,051	2,9	65
1-34	< 1	0,002	4,1	90
1-35	< 1	0,002	4,3	92
1-36	1700	-	-	-
1-37	36	0,027	2,4	16
1-38	250	>1,000	3,9	32
1-39	55	0,030	4,5	57
1-40	720	>1,000	5,3	20
1-41	24	0,029	4,3	80
1-42	39	0,081	3,9	61
1-43	< 1	0,001	6,9	81
1-44	< 1	0,002	9,3	88
1-45	47	0,966	1,7	61
1-46	1	0,038	3,2	55
1-47	< 1	0,001	1,5	76
1-48	150	0,821	24,1	57
1-49	< 1	0,010	18,9	34
1-50	< 1	0,001	22,4	47
1-51	2	0,024	23,3	51
1-52	33	0,055	12,9	76
1-53	1700	>1,000	21,8	26
1-54	11	0,070	25,4	78
1-55	1,1	0,013	19,0	85
1-56	< 1	-	21,8	91
1-57	< 1	0,003	26,4	93
1-58	520	>1,000	28,5	16
1-59	1,9	0,008	22,2	55

1-60	< 1	0,001	21,3	56
1-61	7	0,039	45,2	31
1-62	26	0,089	65,0	32
1-63	420	>1,000	45,3	16
1-64	23	0,031	35,3	67
1-65	2,1	0,018	17,0	85
1-66	< 1	0,004	37,9	82
1-67	< 1	0,003	4,9	90
1-68	< 1	0,002	28,6	34
1-69	< 1	0,003	6,1	59
1-70	< 1	0,005	19,7	16
1-71	1,7	0,016	3,5	76
1-72	7,2	0,008	55,1	64
1-73	< 1	0,003	2,9	57
1-74	6,4	0,013	50,7	94
1-75	< 1	0,002	6,7	58
1-76	2,6	0,025	6,0	65
1-77	< 1	0,010		58
1-78	2,4	0,006	4,1	47
1-79	11	0,041	3,6	41
1-80	1,2	< 0,001	18,1	65
1-81	8,4	-	7,3	74
1-82	< 1	0,002	16,7	38
1-83	< 1	0,001	38,6	16
1-84	< 1	0,001	20,5	48
1-85	< 1	0,002	3,8	60
1-86	< 1	< 0,001	11,2	26
1-87	< 1	< 0,001	1,8	81
1-88	< 1	0,001	4,7	98
1-89	< 1	< 0,001	19,7	66
1-90	< 1	< 0,001	1,1	88
1-91	< 1	< 0,001	9,9	81
1-92	< 1	0,001	10,0	54
1-93	< 1	0,002	14,3	42
1-94	< 1	0,002	1,8	91
1-95	< 1	0,001	3,6	72
1-96	< 1	0,001	1,2	86
1-97	< 1	0,003	3,7	52
1-98	< 1	0,001	2,1	93
1-99	< 1	0,001	2,2	95
1-100	< 1	0,001	4,4	56

1-101	< 1	0,003	1,5	88
1-102	< 1	0,002	1,2	82
1-103	< 1	0,003	15,9	45
1-104	< 1	0,002	16,0	30
1-105	< 1	0,002	2,4	74
1-106	2,4	-	4,6	86
1-107	1,7	-	17,2	58
1-108	< 1	0,002	3,4	79
1-109	< 1	0,008	12,7	16
1-110	< 1	0,001	34,4	39
1-111	< 1	0,001	19,5	30
1-112	< 1	0,001	5,3	45
1-113	2,1	0,005	2,1	61
1-114	< 1	0,002	1,9	69
1-115	< 1	0,002	4,7	54
1-116	< 1	0,001	19,6	55
1-117	< 1	-	1,4	93
1-118	< 1	0,001	3,5	85
1-119	1,3	0,019	6,3	50
1-120	< 1	0,002	10,3	64
1-121	< 1	0,003	3,4	77
1-122	< 1	0,003	2,1	32
1-123	1,1	0,005	5,7	55
1-124	< 1	0,003	11,2	16
1-125	1,4	-	1,0	54
1-126	< 1	0,002	3,8	48
1-127	1,9	0,008	3,1	62
1-128	< 1	0,001	26,3	48
1-129	< 1	0,001	25,5	65
1-130	< 1	0,003	30,3	37
1-131	< 1	0,001	17,8	58
1-132	< 1	0,002	19,7	76
1-133	< 1	0,001	23,6	43
1-134	< 1	0,001	53,4	70
1-135	< 1	0,001	76,5	36
1-136	< 1	0,002	32,0	24
1-137	< 1	0,002	154,8	41
1-138	< 1	0,028	2,6	87
1-140	< 1	0,004	8,4	43
1-141	1,0	0,007	27,1	53
1-142	< 1	0,002	8,3	59

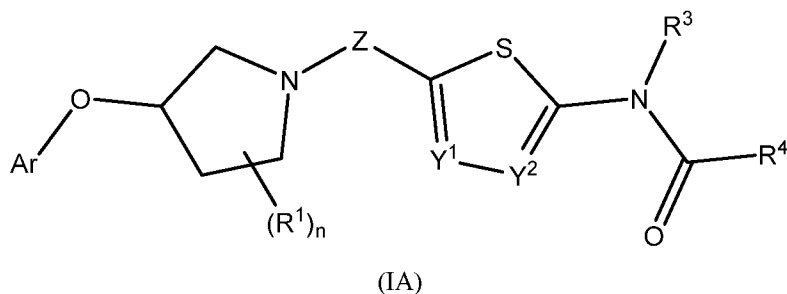
1-143	< 1	0,004	25,6	75
1-144	< 1	-	-	-
1-145	< 1	-	-	-
1-146	< 1	-	-	-
1-147	< 1	-	-	-
1-153	< 1	0,001	2,3	39
1-154	< 1	0,002	4,3	27
1-155	< 1	0,002	2,8	37
1-156	< 1	0,002	5,2	35
1-157	< 1	0,003	2,6	35
1-158	< 1	0,003	5,2	29
1-159	< 1	0,001	2,6	-
1-160	< 1	0,003	4,6	29
1-161	< 1	0,004	3,4	37
1-162	< 1	0,019	6,2	35
1-163	< 1	0,004	5,9	30
1-164	9,7	0,035	3,8	49
1-165	< 1	0,002	3,4	37
1-166	13	0,011	3,0	71

[00336] Хотя мы описали ряд вариантов осуществления этого изобретения, очевидно, что наши основные примеры могут быть изменены для предоставления других вариантов осуществления, в которых применяются соединения и способы по данному изобретению. Следовательно, следует понимать, что объем данного изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера.

[00337] Содержание всех ссылок (включая ссылки на литературные источники, выданные патенты, опубликованные заявки на патенты и одновременно рассматриваемые заявки на патенты), процитированы в данной заявке, настоящим полностью включены в данный документ посредством ссылки. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, известные специалисту в данной области техники.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение представленное следующей структурной формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Ar представляет собой необязательно замещенный моноциклический арил или необязательно замещенный моноциклический гетероарил;

Y¹ и Y² каждый представляет собой CR^c или N, причем по крайней мере один из Y¹ или Y² представляет собой N;

Z представляет собой CR²R², C(=O), (CR²R²)₂ или CH₂C(=O);

R^c представляет собой –H, галоген, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ галогеналкил;

n равно 0 или целому числу от 1 до 8;

когда n отличается от 0, R¹ для каждого случая, независимо представляет собой галоген, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ галогеналкил или C₁-C₄ алкокси;

R², для каждого случая, независимо представляет собой –H, галоген, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ галогеналкил, C₃-C₁₀ циклоалкил или C₃-C₁₀ галогеналкил;

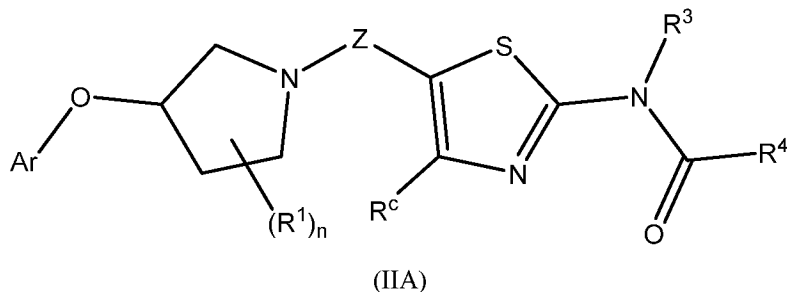
или, в качестве альтернативы, два R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₁₀ циклоалкил;

R³ представляет собой –H или C₁-C₄ алкил; и

R⁴ представляет собой –H, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ галогеналкил или C₃-C₆ циклоалкил;

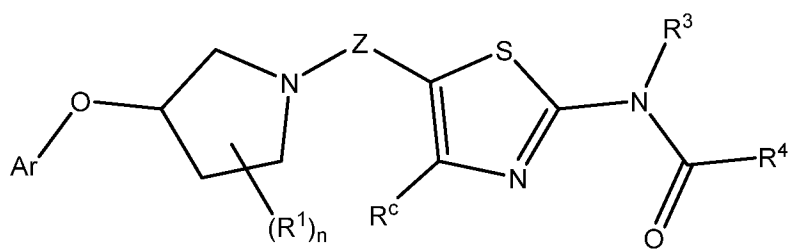
или, в качестве альтернативы, R³ и R⁴ взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют необязательно замещенный 5-7-членный гетероцикл.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представлено следующей структурной формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль; где R¹ представляет собой галоген, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ галогеналкил или C₁-C₄ алкокси; Rᶜ представляет собой галоген, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ галогеналкил; а n равно целому числу от 1 до 7.

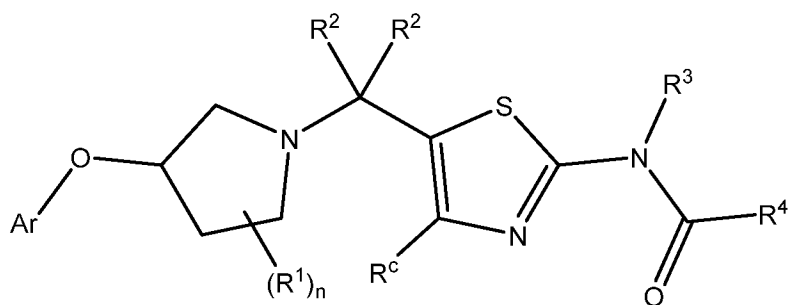
3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представлено следующей структурной формулой:



(IIA)

или его фармацевтически приемлемая соль; где R^1 представляет собой галоген или C_1 - C_4 алкил.

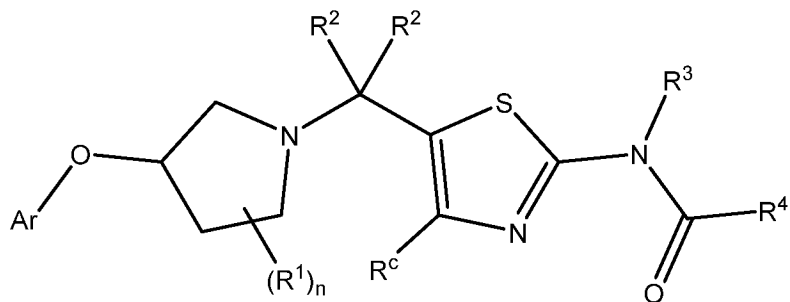
4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что соединение представлено следующей структурной формулой:



(IIIA)

или его фармацевтически приемлемая соль; где R^2 , для каждого случая, независимо представляет собой -H или C_1 - C_4 алкил.

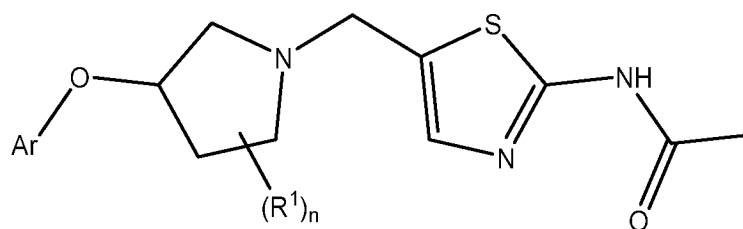
5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что соединение представлено следующей структурной формулой:

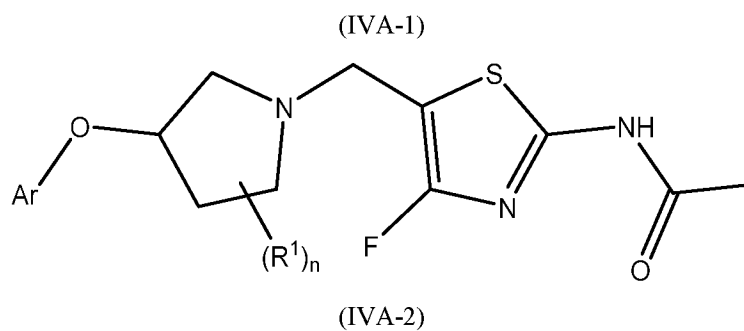


(IIIA)

или его фармацевтически приемлемая соль; где R^2 , для каждого случая, независимо представляет собой -H или C_1 - C_4 алкил, R^c представляет собой галоген или C_1 - C_4 алкил, и n равно целому числу от 1 до 7.

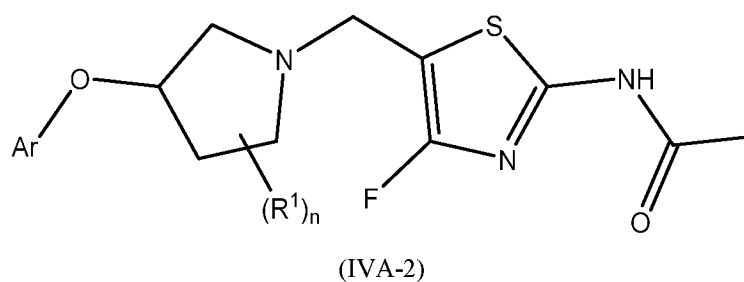
6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что соединение представлено одной из следующих структурных формул:





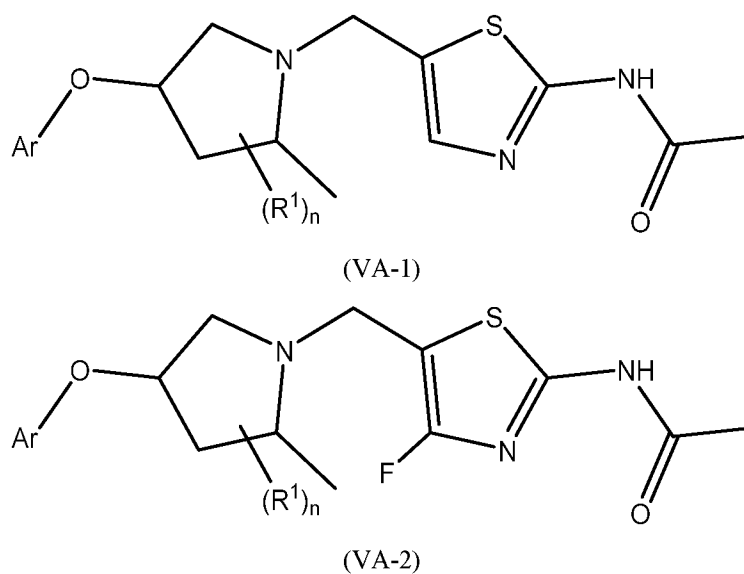
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что соединение представлено следующей структурной формулой:



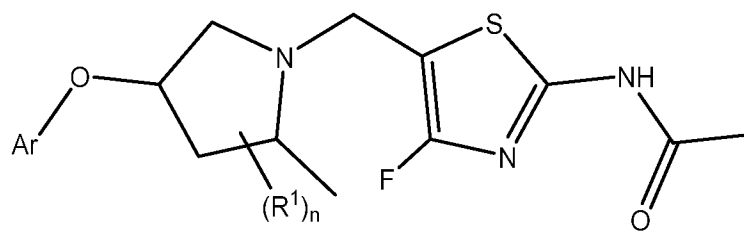
или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно целому числу от 1 до 7.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что соединение представлено одной из следующих структурных формул:



или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно 0 или целому числу от 1 до 7.

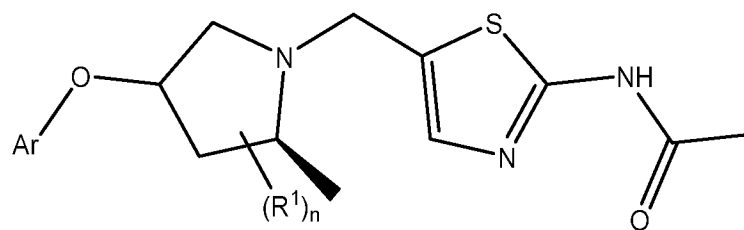
9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что соединение представлено следующей структурной формулой:



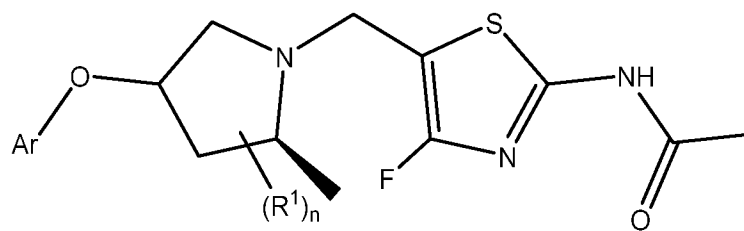
(VA-2)

или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно 0 или целому числу от 1 до 6.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что соединение представлено следующей структурной формулой:



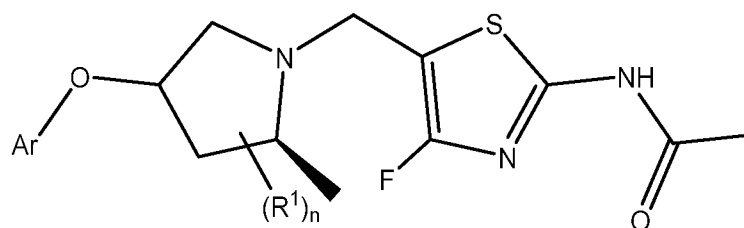
(VIA-1)



(VIA-2)

или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно 0 или целому числу от 1 до 3.

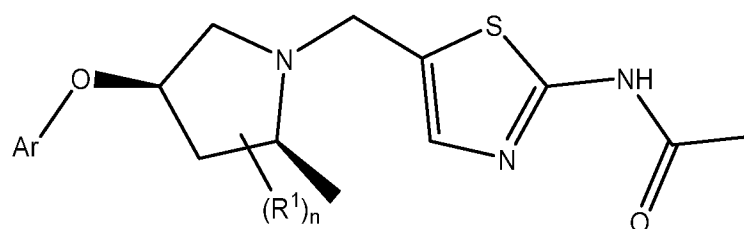
11. Соединение по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что соединение представлено следующей структурной формулой:



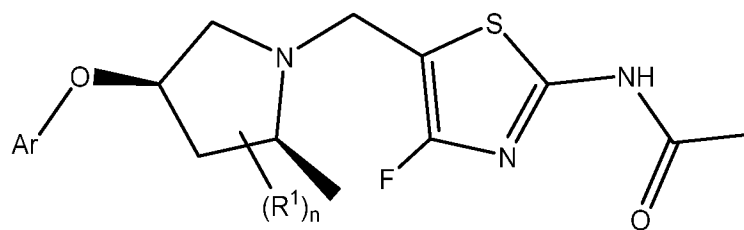
(VIA-2)

или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно 0 или целому числу от 1 до 3.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что соединение представлено одной из следующих структурных формул:



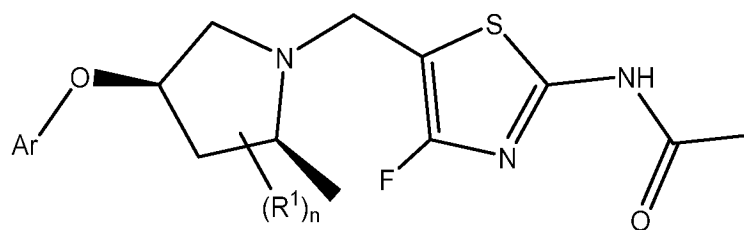
(VIIA-1)



(VIIA-2)

или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно 0, 1 или 2.

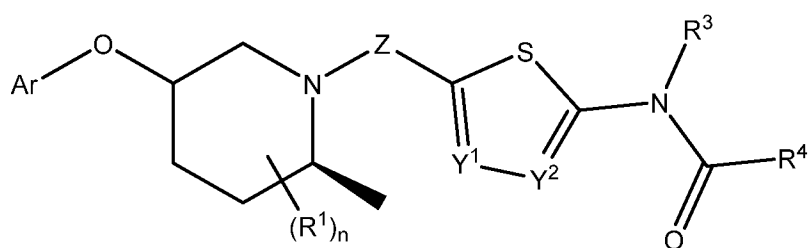
13. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что соединение представлено следующей структурной формулой:



(VIIA-2)

или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно 0, 1 или 2.

14. Соединение представленное следующей структурной формулой:



(IB)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Ar представляет собой необязательно замещенный моноциклический арил или необязательно замещенный моноциклический гетероарил;

Y^1 и Y^2 каждый представляет собой CR^c или N, причем по крайней мере один из Y^1 или Y^2 представляет собой N;

Z представляет собой CR^2R^2 , $C(=O)$, $(CR^2R^2)_2$, или $CH_2C(=O)$;

R^c представляет собой -H, галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил;

n равно 0 или целому числу от 1 до 7;

когда n отличается от 0, R^1 для каждого случая, независимо представляет собой галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил или C_1 - C_4 алкокси;

R^2 , для каждого случая, независимо представляет собой $-H$, галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил, C_3 - C_{10} циклоалкил или C_3 - C_{10} галогеналкил;

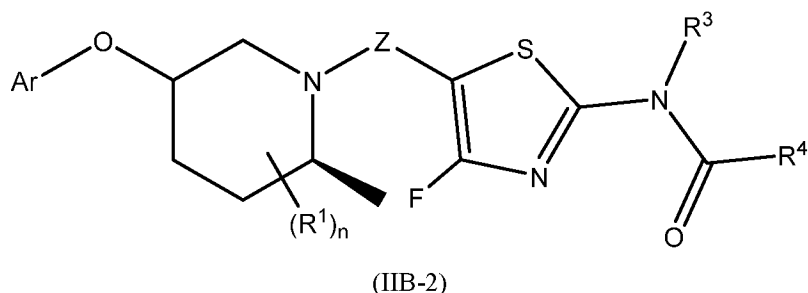
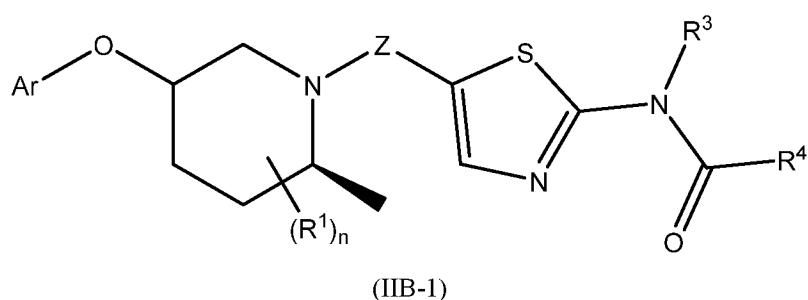
или, в качестве альтернативы, два R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{10} циклоалкил;

R^3 представляет собой $-H$ или C_1 - C_4 алкил; и

R^4 представляет собой $-H$, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил или C_3 - C_6 циклоалкил;

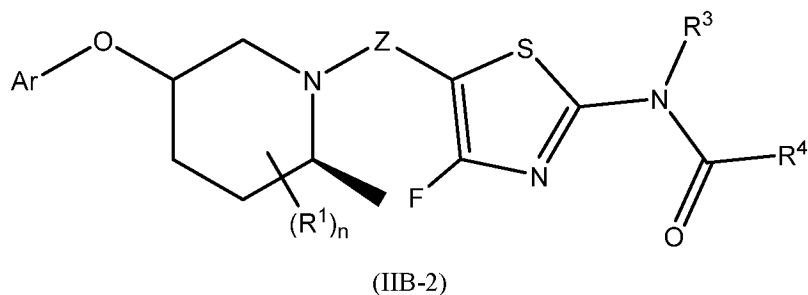
или, в качестве альтернативы R^3 и R^4 взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют необязательно замещенный 5-7-членный гетероцикл.

15. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что соединение представлено одной из следующих структурных формул:



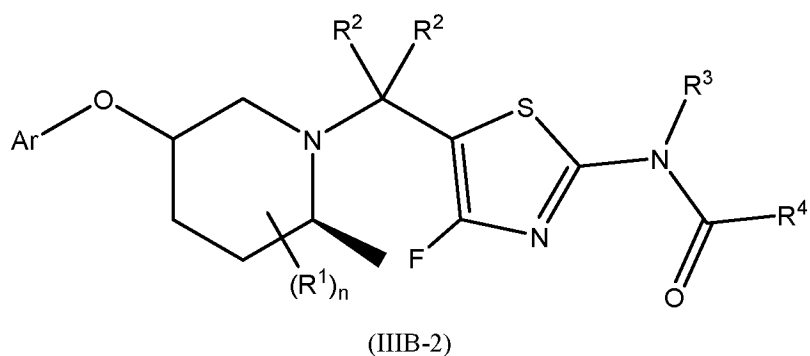
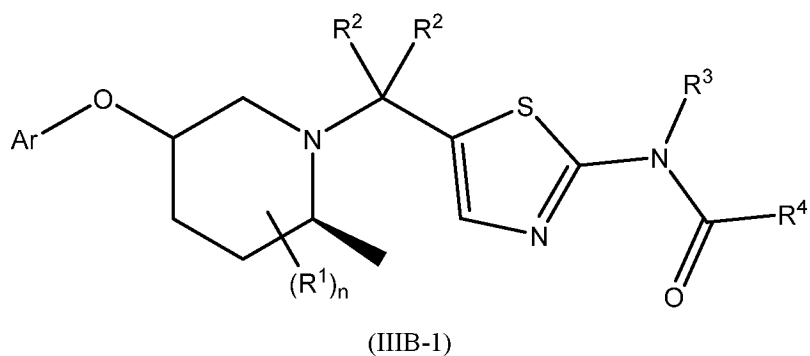
или его фармацевтически приемлемая соль; где R^1 представляет собой галоген или C_1 - C_4 алкил.

16. Соединение по п. 14 или п. 15, отличающееся тем, что соединение представлено следующей структурной формулой:



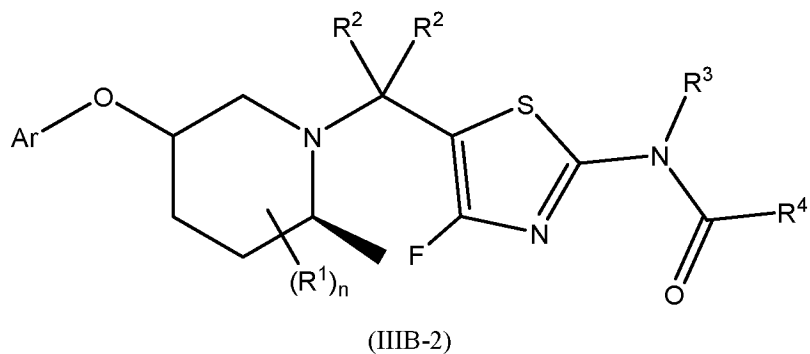
или его фармацевтически приемлемая соль; где R^1 представляет собой галоген или C_1 - C_4 алкил.

17. Соединение по любому из пп. 14-16, отличающееся тем, что соединение представлено следующей структурной формулой:



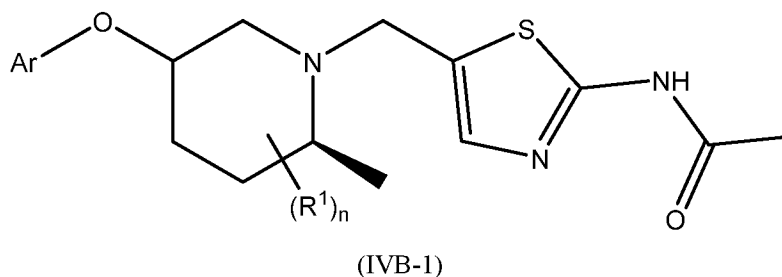
или его фармацевтически приемлемая соль; где R^2 , для каждого случая, независимо представляет собой –H или C_1 – C_4 алкил; и где n равно 0 или целому числу от 1 до 3.

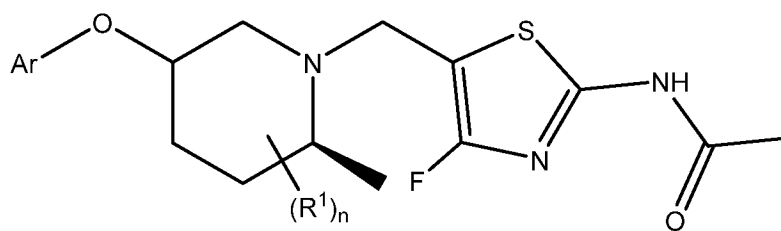
18. Соединение по любому из пп. 14-17, отличающееся тем, что соединение представлено следующей структурной формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль; где R^2 , для каждого случая, независимо представляет собой –H или C_1 – C_4 алкил; и где n равно 0 или целому числу от 1 до 3.

19. Соединение по любому из пп. 14-18, отличающееся тем, что соединение представлено одной из следующих структурных формул:

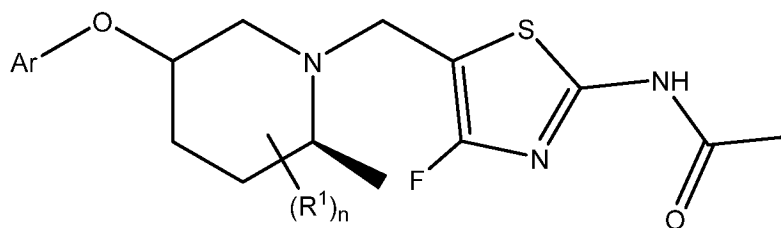




(IVB-2)

или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно 0, 1 или 2.

20. Соединение по любому из пп. 14-19, отличающееся тем, что соединение представлено следующей структурной формулой:



(IVB-2)

или его фармацевтически приемлемая соль; где n равно 0, 1 или 2.

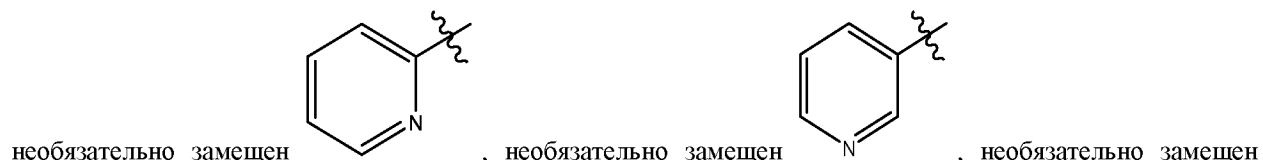
21. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что Ar представляет собой обязательно замещенный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил.

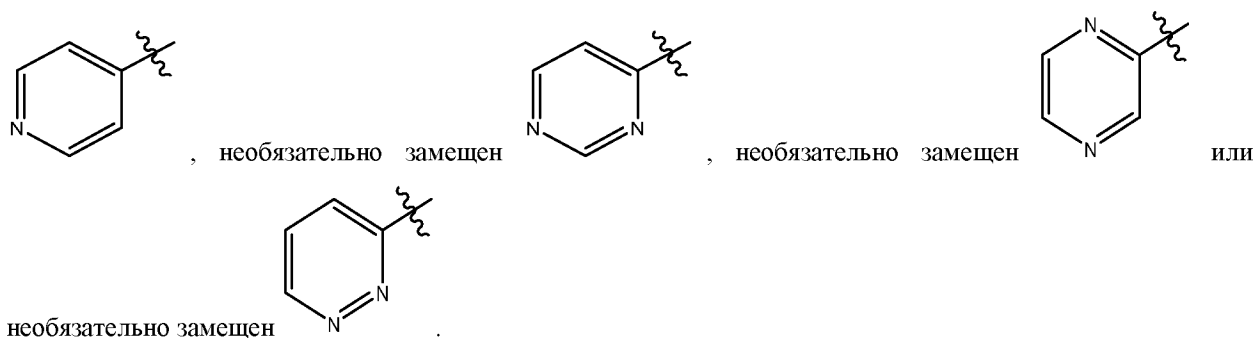
22. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что Ar представляет собой обязательно замещенный моноциклический гетероарил, содержащий один или несколько атомов азота.

23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Ar представляет собой обязательно замещенный пиридирил, обязательно замещенный пиримидинил, обязательно замещенный пиазинил или обязательно замещенный пиридазинил.

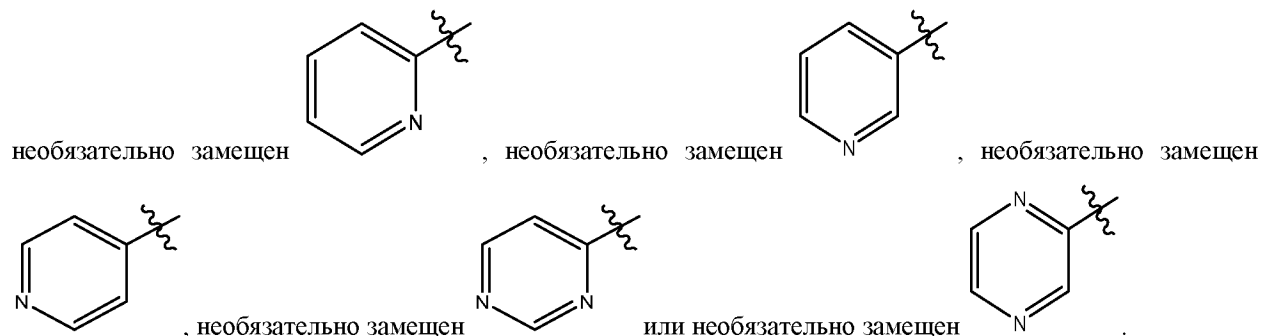
24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Ar представляет собой пиридирил, обязательно замещенный пиримидинил или обязательно замещенный пиазинил.

25. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Ar

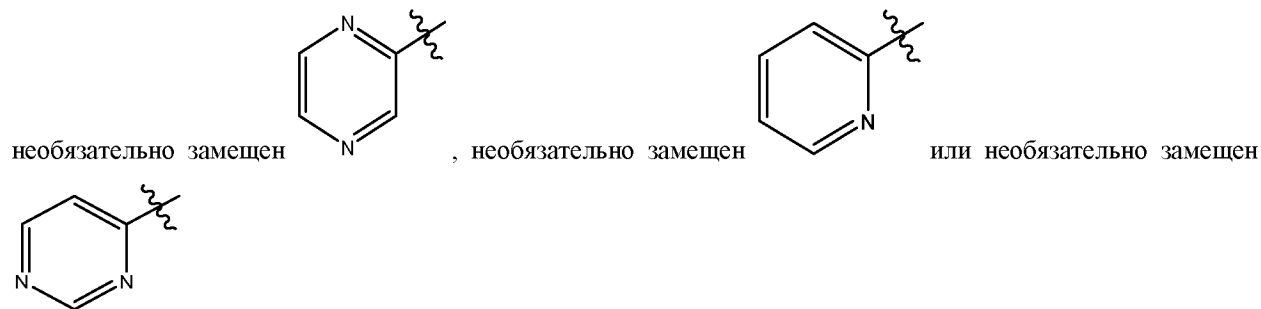




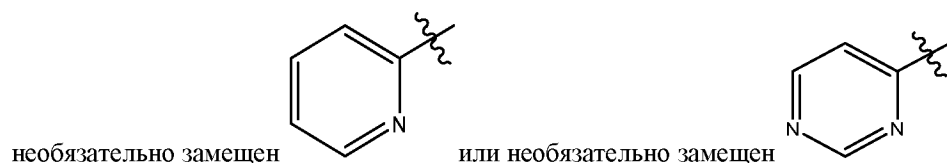
26. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Ar



27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Ar



28. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Ar



29. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Ar обязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₃-C₆ циклоалкила, C₃-C₆ гетероцикла, галогена, -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^y, -O(C=S)R^x, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x, -C(=O)R^x, фенила и моноциклического гетероарила;

причем

заместитель C₁-C₄ алкильной группы на Ag необязательно замещен -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^x, -O(C=S)R^x, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x, -C(=O)R^y, C₃-C₆ циклоалкилом (необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, галогенметила, галогена, метокси и галогенметокси), моноциклическим гетероариллом (необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, галогенметила, галогена, метокси и галогенметокси) или фенилом (необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, галогенметила, галогена, метокси и галогенметокси); заместитель C₃-C₆ циклоалкильной, C₃-C₆ гетероциклической, фенильной и моноциклической гетероарильной группы на Ag необязательно и независимо замещен C₁-C₄ алкилом, C₁-C₄ галогеналкилом, галогеном, -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^x, -O(C=S)R^y, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x или -C(=O)R^x;

каждый R^x и каждый R^y независимо представляет собой -H, C₁-C₄ алкил или C₃-C₈ циклоалкил; причем C₁-C₄ алкил или C₃-C₈ циклоалкил представленный R^x или R^y, необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила или фенила (необязательно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, галогенметила, галогена, метокси и галогенметокси);

R^z представляет собой -H, C₁-C₄ алкил, C₃-C₈ циклоалкил или C₃-C₈ гетероциклический; причем C₁-C₄ алкильная, C₃-C₈ циклоалкильная или C₃-C₈ гетероциклическая группа, представленная R^z, необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из -CN, галогена, гидроксила, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила и фенила (необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, галогенметила, галогена, метокси и галогенметокси); и

i равно 0, 1 или 2;

30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Ag необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₃-C₆ циклоалкила, C₃-C₆ гетероциклического, галогена, -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^y, -O(C=S)R^x, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x, -C(=O)R^x, фенила и моноциклического гетероарила;

причем

заместитель C₁-C₄ алкильной группы на Ag необязательно замещен -CN, -NO₂, -OR^z, -NR^xR^y, -S(O)_iR^x, -NR^xS(O)_iR^y, -S(O)_iNR^xR^y, -C(=O)OR^x, -OC(=O)OR^x, -C(=S)OR^x, -O(C=S)R^x, -C(=O)NR^xR^y, -NR^xC(=O)R^y, -C(=S)NR^xR^y, -NR^xC(=S)R^y, -NR^x(C=O)OR^y, -O(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)OR^y, -O(C=S)NR^xR^y, -NR^x(C=O)NR^xR^y, -NR^x(C=S)NR^xR^y, -C(=S)R^x, -C(=O)R^y, C₃-C₆ циклоалкилом (необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, галогенметила, галогена, метокси и галогенметокси), моноциклическим гетероариллом

(необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из $-\text{CH}_3$, галогенметила, галогена, метокси и галогенметокси) или фенилом (необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из $-\text{CH}_3$, галогенметила, галогена, метокси и галогенметокси); заместитель C_3 - C_6 циклоалкильной, C_3 - C_6 гетероциклической, фенильной и моноциклической гетероарильной группы на Ar необязательно и независимо замещен C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 галогеналкилом, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^z$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^x$, $-\text{NR}^x\text{S}(\text{O})_i\text{R}^y$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^x$, $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{S})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{S})\text{OR}^y$, $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^x$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^x$;

каждый R^x и каждый R^y независимо представляет собой $-\text{H}$, C_1 - C_4 алкил или C_3 - C_8 циклоалкил; причем C_1 - C_4 алкил или C_3 - C_8 циклоалкил представленный R^x или R^y , необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C_3 - C_6 циклоалкила и фенила (необязательно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из $-\text{CH}_3$, галогенметила, галогена, метокси и галогенметокси);

R^z представляет собой $-\text{H}$, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкил или C_3 - C_8 гетероциклический; причем C_1 - C_4 алкильная или C_3 - C_8 циклоалкильная группа, представленная R^z , необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из $-\text{CN}$, галогена, гидроксила, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкила и фенила (необязательно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из $-\text{CH}_3$, галогенметила, галогена, метокси и галогенметокси); и i равно 0, 1 или 2;

31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Ar необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из необязательно замещенного C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, необязательно замещенного C_3 - C_6 циклоалкилом, необязательно замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^z$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^x$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})\text{R}^y$, фенила и необязательно замещенного моноциклического гетероарила.

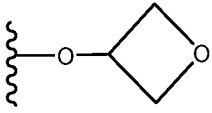
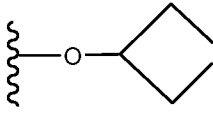
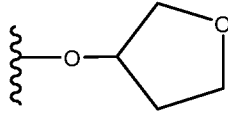
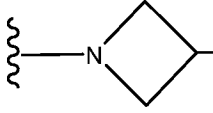
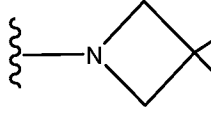
32. Соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Ar необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^z$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})\text{R}^y$, фенила и необязательно замещенного моноциклического гетероарила.

33. Соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Ar необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_3 - C_6 гетероциклического, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^z$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, и $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^x$; причем каждая группа заместителей C_3 - C_6 циклоалкила и C_3 - C_6 гетероциклического на Ar необязательно замещена одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси; R^x и R^y каждый независимо представляют собой $-\text{H}$, C_1 - C_4 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил, причем C_1 - C_4 алкильная группа, представленная R^x и R^y необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена

и C₁₋₄алкокси; и R^z представляет собой H, C₁-C₄ алкил, C₃-C₈ циклоалкил или C₃-C₆ гетероциклил, причем C₁-C₄ алкил, C₃-C₈ циклоалкил и C₃-C₆ гетероциклил, представленные R^z, каждый, необязательно и независимо замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C₁-C₄ алкила и C₁-C₄ алкокси.

34.Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Ar необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, галогена, -CN и -OR^z; причем R^z представляет собой C₁-C₄ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими галогеновыми группами.

35.Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Ar необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -F, -Cl, -CN, -OCH₃, -OCHF₂, -OC₂H₅, -OCH₂CF₃, -O(CH₂)₂(O)CH₃, -OCH(CH₃)₂, -O-(3-метоксициклобутила), -O-

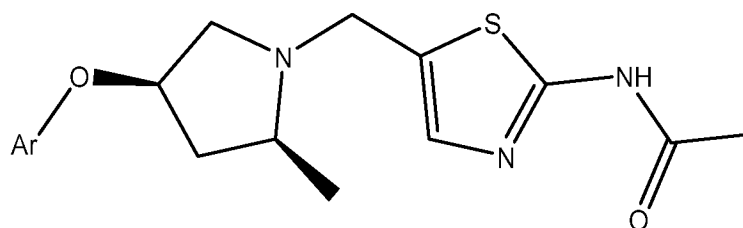
циклобутила, -O-циклопентила, , ,  -COCH₃, -N(H)CH₃, -N(CH₃)C₂H₅, -N(H)циклобутила, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₂(O)CH₃), , , оксетанила, пирролидинила, морфолинила, 4-метилпиперазинила и пиперазинила.

36.Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Ar необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -F, -Cl, -CN, -OCH₃, -O(CH₂)₂(O)CH₃ и -OCHF₂.

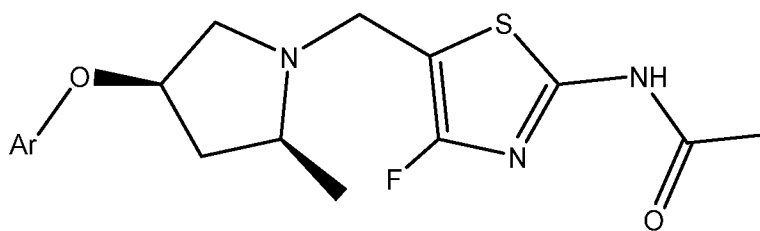
37.Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Ar необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -F, -Cl, -CN, -OCH₃ и -OCHF₂.

38.Соединение по любому из пп. 8-37, где n равно 0.

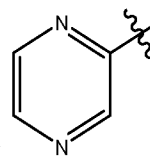
39.Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представлено одной из следующих структурных формул:



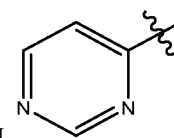
(VIIIA-1)



(VIIIА-2)

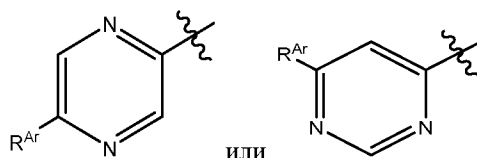


или

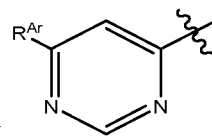


или его фармацевтически приемлемая соль, где Ar представляет собой каждый из которых необязательно замещен одним заместителем R^{Ar} выбранным из C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, галогена, $-CN$ и $-OR^Z$; R^Z представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил или C_3 - C_6 гетероцикл, причем C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил и C_3 - C_6 гетероцикл, представленные R^Z , каждый, необязательно и независимо замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси.

40.Соединение по п. 39, отличающееся тем, что Ar представлен следующей формулой:



или



41.Соединение по п. 38 или 39, отличающееся тем, что R^{Ar} представляет собой C_1 - C_4 алкил, или $-OR^Z$; R^Z представляет собой H или C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси.

42.Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение выбрано из

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(3-фторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,5*S*)-5-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

[illegible]

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-фторпиридазин-3-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фторпиримидин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-(диформетил) пиразин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-(пиримидин-5-илокси) пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-хлорпиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)-4-фтортиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-(оксетан-3-илокси) пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиримидин-4-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((5-морфолинопиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((4-морфолинопиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-(2-метоксиэтокси) пиразин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((5-морфолинопиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((4-(2-метоксиэтокси) пиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-(4-фторфенокси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-(2-метоксиэтокси) пиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((5-((2-метоксиэтил)(метил)амино)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-2-метил-4-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)тиазол-2-ил)ацетамида;

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*R*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил-4-*d*)метил)тиазол-2-ил)ацетамида; и

N-(4-фтор-5-(((2*S*,4*S*)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-ил-4-*d*)метил)тиазол-2-ил)ацетамида,

или его фармацевтически приемлемая соль.

43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

44. Способ лечения субъекта с заболеванием или патологическим состоянием, выбранным из нейродегенеративного заболевания, таупатии, диабета, рака и стресса, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или эффективного количества фармацевтической композиции по п.43.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние выбрано из острого ишемического инсульта (ОИИ), болезни Альцгеймера, деменции, бокового амиотрофического склероза (БАС), бокового амиотрофического склероза с когнитивными нарушениями, аргирофильной зерновой деменции, болезни Блюита, кортикобазальной дегенерации (КБД), деменции боксеров, диффузных нейрофибрилярных клубков с кальцификацией, синдрома Дауна, эпилепсии, семейной британской деменции, семейной датской деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Герстмана-Штрауслера-Шейнкера, гваделупского паркинсонизма, болезни Халлевордена-Шпатца (нейродегенерация с накоплением в головном мозге железа I типа), ишемического инсульта, легкого когнитивного нарушения (MCI), множественной системной атрофии, миотонической дистрофии, болезни Ниманна-Пика (тип C), паллидо-пonto-нигральной дегенерации, комплекса паркинсонизма-деменции Гуама, болезни Пика (PiD), постэнцефалитического паркинсонизма (PEP), прионных заболеваний (включая болезнь Крейтцфельда-Якоба (GJD), разновидность болезни Крейтцфельда-Якоба (vCJD), sporadическую фатальную инсомнию, куру), прогрессирующего суперкортикального глиоза, прогрессирующего супрануклеарного паралича (PSP), синдрома Стила-Ричардсона-Ольшевского, подострого склерозирующего панэнцефалита, старческого слабоумия, вызываемого клубочками, болезни Хантингтона и болезни Паркинсона.

46. Способ по любому из пп. 44 и 45, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние выбрано из острого ишемического инсульта (ОИИ), болезни Альцгеймера, деменции, бокового амиотрофического склероза (БАС), бокового амиотрофического склероза с когнитивными нарушениями (ALSci), аргирофильной зерновой деменции, эпилепсии, ишемического инсульта, легкого когнитивного нарушения (MCI), болезни Хантингтона и болезни Паркинсона.

47. Способ по любому из пп. 44-46, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь Альцгеймера

48. Способ ингибирования O-GlcNAcase у нуждающегося в этом субъекта, включающий:

введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или эффективного количества фармацевтической композиции по п.43.

49. Способ лечения заболевания или патологического состояния, характеризующегося гиперфосфорилированием тау-белка в головном мозге, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или эффективного количества фармацевтической композиции по п. 43.