

Споріднені заявки

Ця заявка виставлена з пріоритетом за попередньою заявкою на патент США № 62/733484, поданою 19 вересня 2018 р., і за попередньою заявкою на патент США № 62/750000, поданою 24 жовтня 2018 р., кожна з яких у повному обсязі включена в цей документ шляхом посилання.

Рівень техніки

Широкий спектр клітинних білків, як ядерних, так і цитоплазматичних, посттрансляційно модифікується шляхом додавання моносахариду 2-ацетамідо-2-дезоксид- β -D-глюкопіранозиду (β -N-ацетилглюкозаміну), який приєднується через O-глікозидний зв'язок. Цей моносахарид зазвичай називають O-зв'язаним N-ацетилглюкозаміном або O-GlcNAc. Фермент, відповідальний за посттрансляційне зв'язування β -N-ацетилглюкозаміну (GlcNAc) зі специфічними сериновими і треоніновими залишками численних нуклеоцитоплазматичних білків, являє собою O-GlcNAc трансферазу (OGTase). Другий фермент, відомий як O-глікопротеїн-2-ацетамідо-2-дезоксид-3-D-глюкопіранозидазу або O-GlcNAcase або OGA, видаляє цю посттрансляційну модифікацію для вивільнення білків, перетворюючи модифікацію O-GlcNAc на динамічний цикл, що повторюється кілька разів протягом життя білка.

Білки, модифіковані O-GlcNAc, регулюють широкий спектр життєво важливих клітинних функцій, включаючи, наприклад, транскрипцію, протеасомну деградацію і передачу клітинних сигналів. O-GlcNAc також виявляється в багатьох структурних білках, включаючи цитоскелетний білок «тау», який відповідає за стабілізацію ключової клітинної мережі мікротрубочок, яка є суттєвою для розподілу білків і поживних речовин всередині нейронів. Важливо відзначити, що тау-білок явно залучений в етіологію декількох захворювань, включаючи таупатії, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, деменції та рак.

Добре відомо, що хвороба Альцгеймера і низка близьких таупатій, включаючи прогресуючий супрануклеарний параліч (ПСП) і бічний аміотрофічний склероз (БАС), характеризуються, частково, розвитком нейрофібрилярних клубків (NFT). Такі NFT являють собою агрегати спарених спіральних філаментів (PHF — англ. Paired helical filaments), які складаються з атипової форми тау-білка. У хворих на бронхіальну астму тау-білок стає гіперфосфорильованим, тим самим порушуючи його нормальні функції, утворює PHF і, в кінцевому підсумку, агрегує з утворенням NFT.

У мозку людини виявлено шість ізоформ тау-білка. У хворих на бронхіальну астму всі шість ізоформ тау-білка виявляються в NFT, і всі сильно гіперфосфорильовані. Тау-білок в здоровій мозковій тканині містить тільки 2 або 3 фосфатні групи, тоді як ті, що виявляються в мозку хворих на бронхіальну астму, містять в середньому 8 фосфатних груп.

Нещодавно з'ясувалося, що збільшення рівнів фосфорилування призводить до зниження рівнів O-GlcNAc і, навпаки, підвищені рівні O-GlcNAc корелюють зі зниженням рівнів фосфорилування. Було показано, що зниження доступності глюкози в головному мозку призводить до гіперфосфорилування тау-білка. Поступове порушення транспорту і метаболізму глюкози призводить до зниження рівнів O-GlcNAc і гіперфосфорилування тау-білка (та інших білків). Відповідно, інгібування O-GlcNAcase, яке запобігає гіперфосфорилуванню тау-білка за рахунок запобігання видалення O-GlcNAc з тау-білка, має компенсувати вікове порушення метаболізму глюкози в мозку здорових людей, а також пацієнтів, які страждають на хворобу Альцгеймера або споріднені нейродегенеративні захворювання.

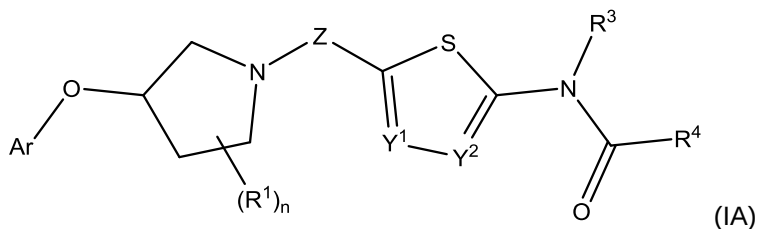
Однак основною проблемою при розробці інгібіторів для блокування функції глікозидаз ссавців, включаючи O-GlcNAcase, є велика кількість функціонально зв'язаних ферментів, присутніх у тканинах вищих еукаріот. Відповідно, використання неселективних інгібіторів при вивченні фізіологічної ролі одного конкретного ферменту в клітинах і організмі утруднено, оскільки в результаті супутнього інгібування таких функціонально зв'язаних ферментів виникають складні фенотипи. У випадку β -N-ацетилглюкозамінідаз існуючі сполуки, які блокують функцію O-GlcNAcase, неспецифічні й ефективно інгібують лізосомальні β -гексозамінідази.

Беручи до уваги вищезазначену технічну проблему і з огляду на потенціал регуляції O-GlcNAcase для лікування БА, таупатій та інших неврологічних захворювань, залишається необхідність у розробці ефективних і селективних інгібіторів O-GlcNAcase.

Сутність винаходу

У цьому документі описані сполуки, які можна використовувати для лікування різних захворювань, порушень і медичних станів, включаючи, але не обмежуючись ними, сполуки, зв'язані з білками, які модифіковані O-GlcNAcase.

У першому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена такою структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Ar являє собою необов'язково заміщений моноциклічний арил або необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил;

Y¹ і Y² кожен являє собою CR^c або N, причому щонайменше один із Y¹ або Y² являє собою N;

Z являє собою CR²R², C(=O), (CR²R²)₂ або CH₂C(=O);

R^c являє собою –H, галоген, C₁-C₄алкіл або C₁-C₄галогеналкіл;

n дорівнює 0 або цілому числу від 1 до 8;

коли n відрізняється від 0, R¹, для кожного випадку, незалежно являє собою галоген, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄галогеналкіл або C₁-C₄алкокси;

R², для кожного випадку, незалежно являє собою –H, галоген, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄галогеналкіл, C₃-C₁₀циклоалкіл або C₃-C₁₀галогенциклоалкіл;

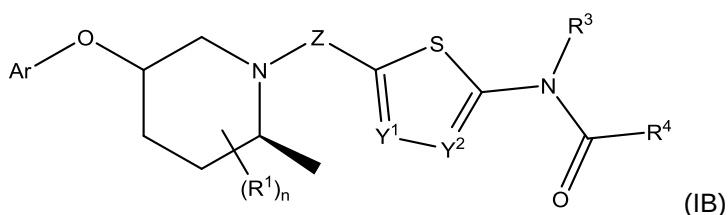
або, в якості альтернативи, два R² разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють C₃-C₁₀циклоалкіл;

R³ являє собою –H або C₁-C₄алкіл; і

R⁴ являє собою –H, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄галогеналкіл або C₃-C₆циклоалкіл;

або, в якості альтернативи, R³ і R⁴, взяті разом з їх проміжними атомами, утворюють необов'язково заміщений 5–7-членний гетероциклі.

В іншому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена такою структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Ar являє собою необов'язково заміщений моноциклічний арил або необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил;

Y¹ і Y² кожен являє собою CR^c або N, причому щонайменше один із Y¹ або Y² являє собою N;

Z являє собою CR²R², C(=O), (CR²R²)₂ або CH₂C(=O);

R^c являє собою –H, галоген, C₁-C₄алкіл або C₁-C₄галогеналкіл;

n дорівнює 0 або цілому числу від 1 до 7;

коли n відрізняється від 0, R¹, для кожного випадку, незалежно являє собою галоген, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄галогеналкіл або C₁-C₄алкокси;

R², для кожного випадку, незалежно являє собою –H, галоген, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄галогеналкіл, C₃-C₁₀циклоалкіл або C₃-C₁₀галогенциклоалкіл;

або, в якості альтернативи, два R² разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють C₃-C₁₀циклоалкіл;

R³ являє собою –H або C₁-C₄алкіл; і

R⁴ являє собою –H, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄галогеналкіл або C₃-C₆циклоалкіл;

або, в якості альтернативи, R³ і R⁴, взяті разом з їх проміжними атомами, утворюють необов'язково заміщений 5–7-членний гетероциклі.

Запропонована фармацевтична композиція, що містить щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Також запропонований спосіб лікування суб'єкта з захворюванням або патологічним станом, вибраним із нейродегенеративного захворювання, таупатії, діабету, раку і стресу, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, або ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше одну

фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

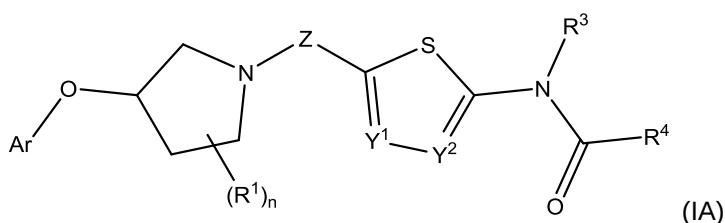
Також запропонований спосіб інгібування O-GlcNAcase у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, або ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Також запропонований спосіб лікування захворювання або патологічного стану, який характеризується гіперфосфорилуванням тау-білка в головному мозку, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, або ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В одному варіанті здійснення захворювання або патологічний стан, який характеризується гіперфосфорилуванням тау-білка в головному мозку, являє собою хворобу Альцгеймера.

Детальний опис сутності винаходу

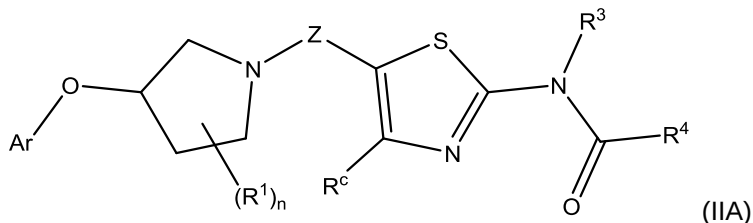
У цьому документі описані сполуки, які можна використовувати для лікування різних захворювань, порушень і медичних станів, включаючи, але не обмежуючись ними, сполуки, зв'язані з білками, які модифіковані O-GlcNAcase.

У першому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена такою структурною формулою:



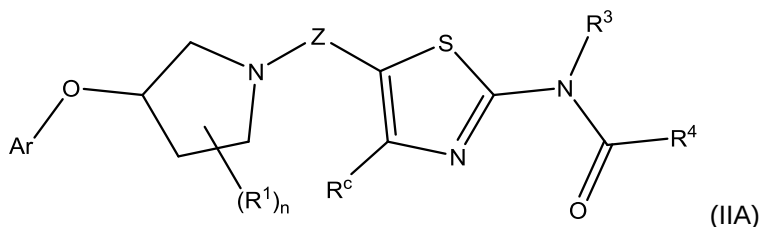
або її фармацевтично прийнятна сіль, причому змінні є такими, як визначено вище в короткому описі сполуки, представленої формулою (IA).

У другому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена такою структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль; причому R^1 являє собою галоген, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 галогеналкіл або C_1 - C_4 алкокси; R^c являє собою галоген, C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 галогеналкіл; і n дорівнює цілому числу від 1 до 7; причому решта змінних такі, як визначено в першому варіанті здійснення.

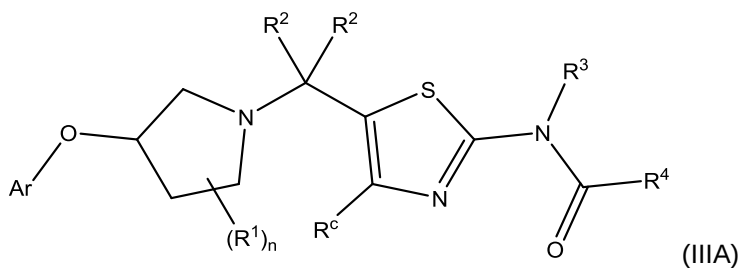
У третьому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена такою структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль; причому R^1 являє собою галоген, C_1 - C_4 алкіл; причому решта змінних такі, як визначено в першому варіанті здійснення.

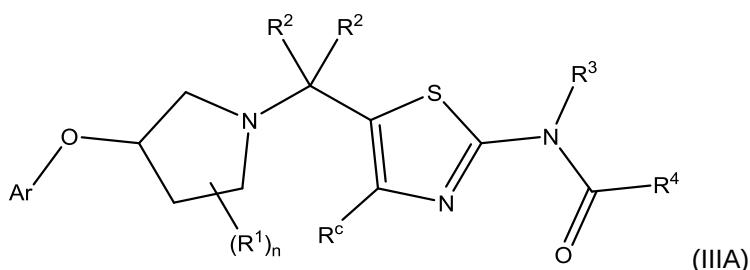
У четвертому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена такою структурною

формулою:



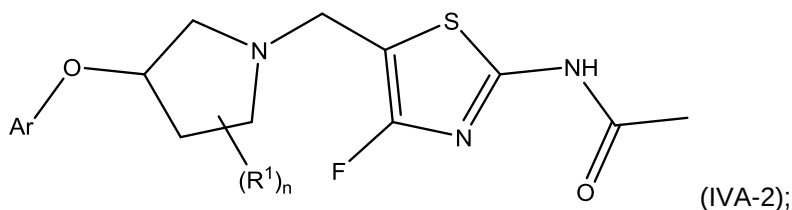
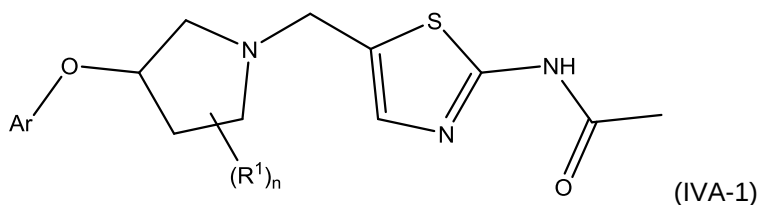
або її фармацевтично прийнятна сіль; причому R^2 , для кожного випадку, незалежно являє собою – Н або C_1 - C_4 алкіл; причому решта змінних такі, як визначено для змінних у першому, другому або третьому варіантах здійснення.

У п'ятому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена такою структурною формулою:



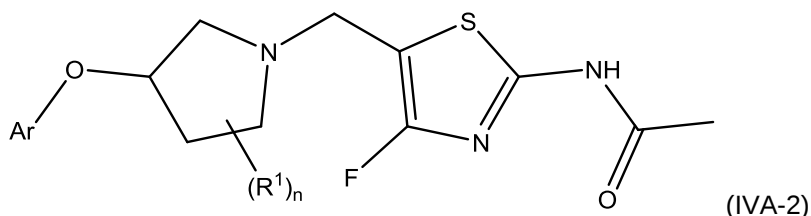
або її фармацевтично прийнятна сіль; причому R^2 , для кожного випадку, незалежно являє собою – Н або C_1 - C_4 алкіл; R^c являє собою галоген або C_1 - C_4 алкіл; і n являє собою ціле число від 1 до 7; причому решта змінних такі, як визначено в першому, другому, третьому або четвертому варіантах здійснення.

У шостому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена такою структурною формулою:



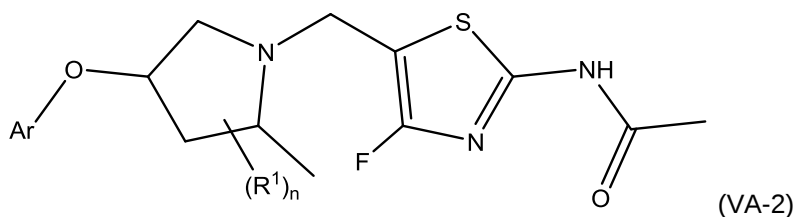
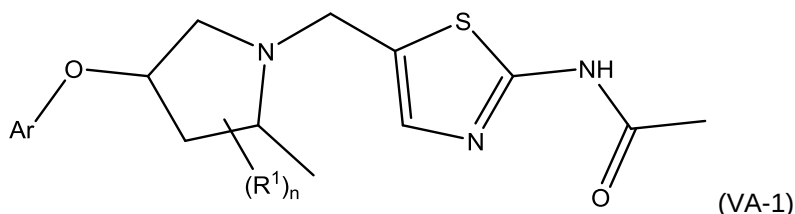
причому решта змінних такі, як визначено в першому, другому, третьому, четвертому або п'ятому варіантах здійснення.

У сьомому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена однією з таких структурних формул:



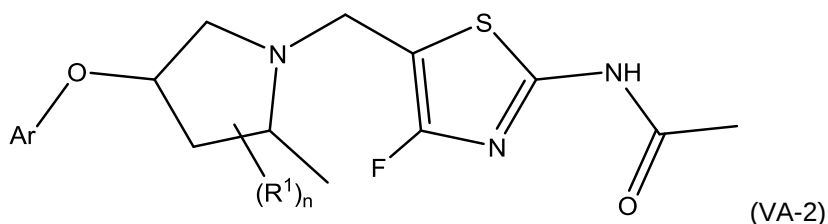
або її фармацевтично прийнятна сіль; причому n являє собою ціле число від 1 до 7; причому решта змінних такі, як визначено в першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому або шостому варіантах здійснення.

У восьмому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена однією з таких структурних формул:



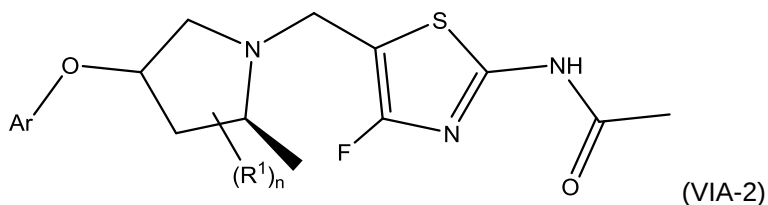
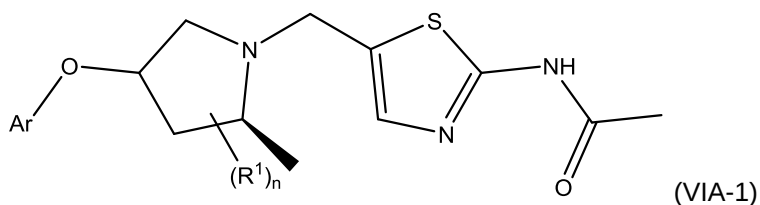
або її фармацевтично прийнятна сіль; де n дорівнює 0 або цілому числу від 1 до 7; і причому решта змінних такі, як визначено в першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому або сьомому варіантах здійснення.

У дев'ятому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена однією з таких структурних формул:



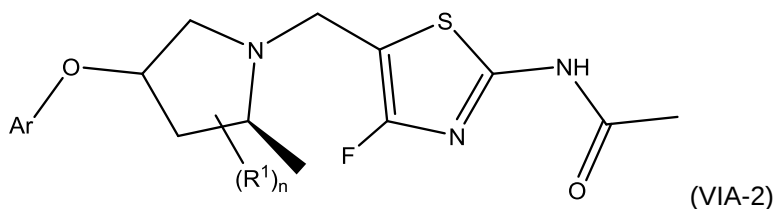
або її фармацевтично прийнятна сіль; де n дорівнює 0 або цілому числу від 1 до 6; і причому решта змінних такі, як визначено в першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому або восьмому варіантах здійснення.

У десятому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена однією з таких структурних формул:



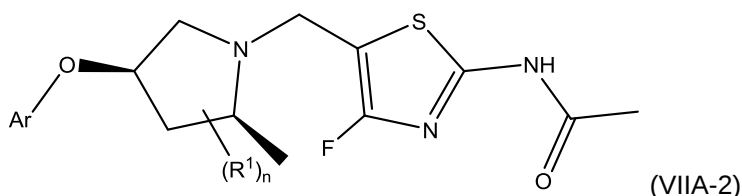
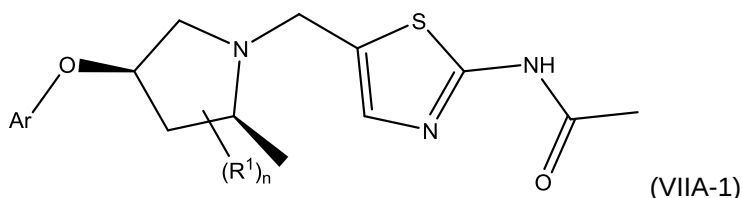
або її фармацевтично прийнятна сіль; де n дорівнює 0 або цілому числу від 1 до 3; і причому інші змінні такі, як визначено в першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому, восьмому або дев'ятому варіантах здійснення.

В одинадцятому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена такою структурною формулою:



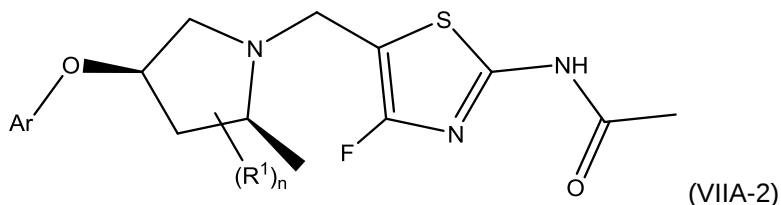
або її фармацевтично прийнятна сіль; де n дорівнює 0 або цілому числу від 1 до 3; і причому інші змінні такі, як визначено в першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому, восьмому, дев'ятому або десятому варіантах здійснення.

У дванадцятому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена такою структурною формулою:



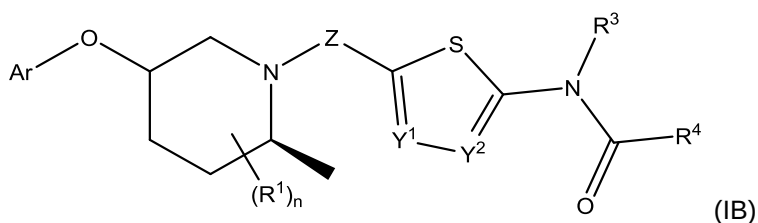
або її фармацевтично прийнятна сіль; де n дорівнює 0, 1 або 2; і причому інші змінні такі, як визначено в першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому, восьмому, дев'ятому, десятому або одинадцятому варіантах здійснення.

У тринадцятому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена такою структурною формулою:



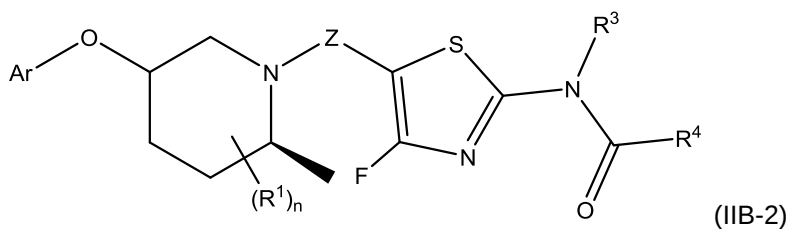
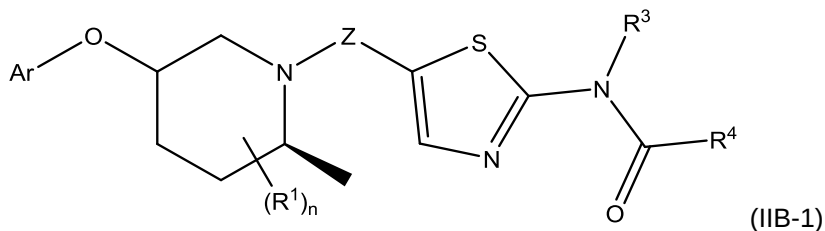
або її фармацевтично прийнятна сіль; де n дорівнює 0, 1 або 2; і причому інші змінні такі, як визначено в першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому, восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому або дванадцятому варіантах здійснення.

У чотирнадцятому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена такою структурною формулою:



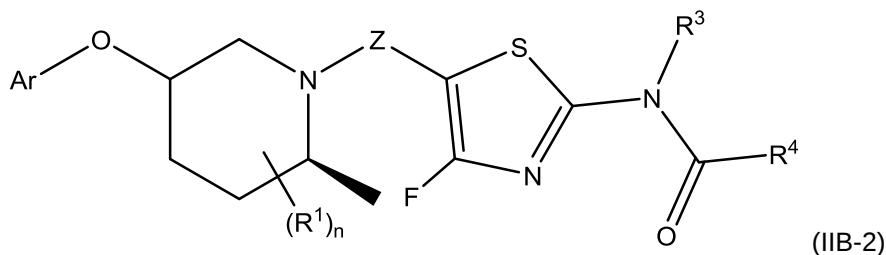
або її фармацевтично прийнятна сіль; причому інші змінні такі, як визначено вище в короткій характеристиці для сполуки, представленої формулою (IB), або її фармацевтично прийнятної солі.

У п'ятнадцятому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена однією з таких структурних формул:



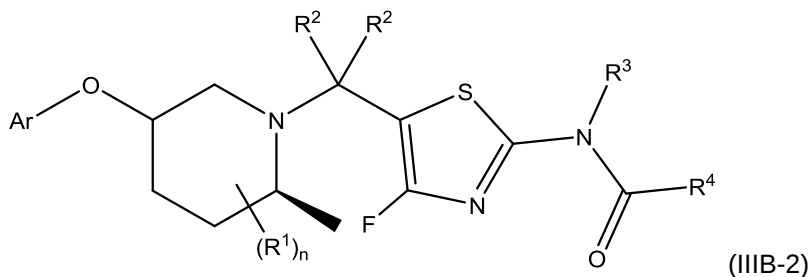
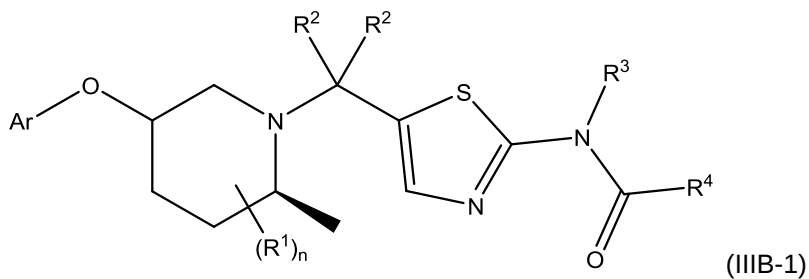
або її фармацевтично прийнятна сіль; причому R¹ являє собою галоген або C₁-C₄алкіл; і причому інші змінні такі, як визначено в чотирнадцятому варіанті здійснення.

У шістнадцятому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена однією з таких структурних формул:



або її фармацевтично прийнятна сіль; причому R¹ являє собою галоген або C₁-C₄алкіл; і причому інші змінні такі, як визначено в чотирнадцятому або п'ятнадцятому варіантах здійснення.

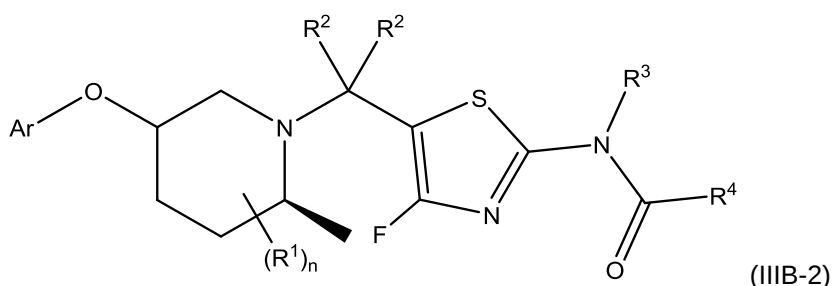
У сімнадцятому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена однією з таких структурних формул:



або її фармацевтично прийнятна сіль; причому R² для кожного випадку незалежно являє собою –H або C₁-C₄алкіл; причому n дорівнює 0 або цілому числу від 1 до 3; і при цьому інші змінні такі, як

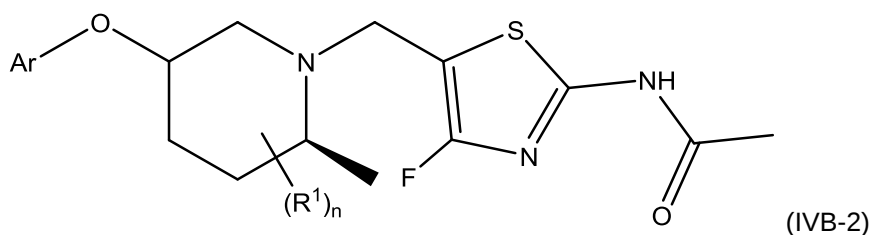
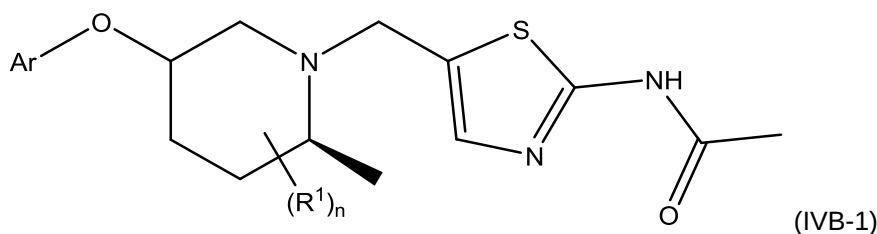
визначено в чотирнадцятому, п'ятнадцятому або шістнадцятому варіантах здійснення.

У вісімнадцятому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена однією з таких структурних формул:



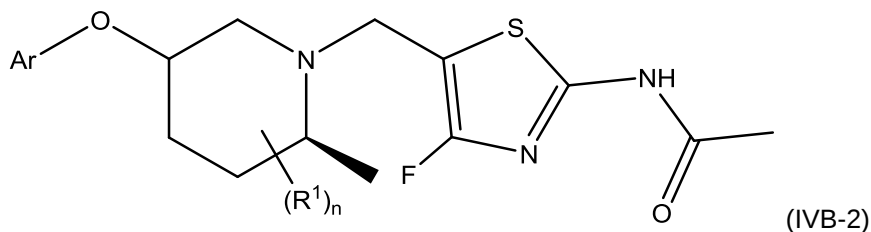
або її фармацевтично прийнятна сіль; причому R^2 для кожного випадку незалежно являє собою $-H$ або C_1 - C_4 алкіл; причому n дорівнює 0 або цілому числу від 1 до 3; і при цьому інші змінні такі, як визначено в чотирнадцятому, п'ятнадцятому, шістнадцятому або сімнадцятому варіантах здійснення.

У дев'ятнадцятому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена однією з таких структурних формул:



або її фармацевтично прийнятна сіль; де n дорівнює 0, 1 або 2; і причому інші змінні такі, як визначено в чотирнадцятому, п'ятнадцятому, шістнадцятому, сімнадцятому або вісімнадцятому варіантах здійснення.

У двадцятому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена однією з таких структурних формул:



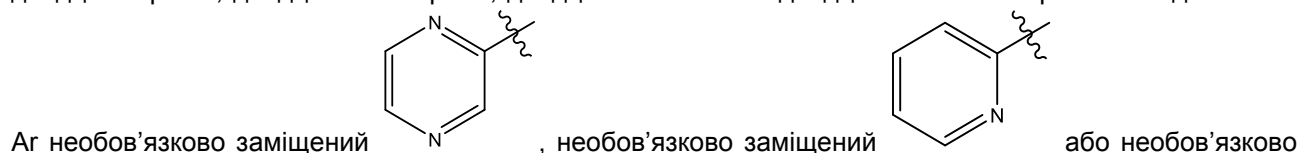
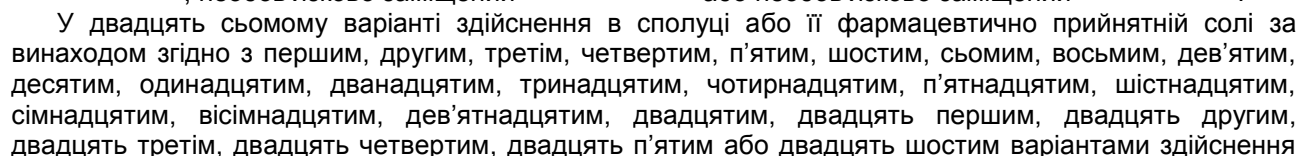
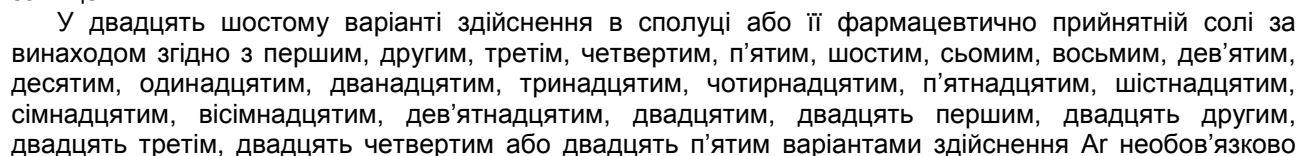
або її фармацевтично прийнятна сіль; де n дорівнює 0, 1 або 2; і причому інші змінні такі, як визначено в чотирнадцятому, п'ятнадцятому, шістнадцятому, сімнадцятому, вісімнадцятому або дев'ятнадцятому варіантах здійснення.

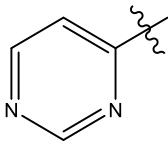
У двадцять першому варіанті здійснення в сполуці або її фармацевтично прийнятній солі за винаходом згідно з першим, другим, третім, четвертим, п'ятим, шостим, сьомим, восьмим, дев'ятим, десятим, одинадцятим, дванадцятим, тринадцятим, чотирнадцятим, п'ятнадцятим, шістнадцятим, сімнадцятим, вісімнадцятим, дев'ятнадцятим або двадцятим варіантами здійснення Ar являє собою необов'язково заміщений 5- або 6-членний моноциклічний гетероарил.

У двадцять другому варіанті здійснення в сполуці або її фармацевтично прийнятній солі за винаходом згідно з першим, другим, третім, четвертим, п'ятим, шостим, сьомим, восьмим, дев'ятим,

У двадцять третьому варіанті здійснення в сполучі або її фармацевтично прийнятній солі за винаходом згідно з першим, другим, третім, четвертим, п'ятим, шостим, сьомим, восьмим, дев'ятим, десятиим, одинадцятим, дванадцятим, тринадцятим, чотирнадцятим, п'ятнадцятим, шістнадцятим, сімнадцятим, вісімнадцятим, дев'ятнадцятим, двадцятим, двадцять першим або двадцять другим варіантами здійснення Ag являє собою необов'язково заміщений піридиніл, необов'язково заміщений піримідиніл, необов'язково заміщений піразиніл або необов'язково заміщений піридазиніл.

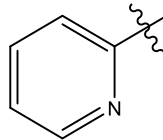
У двадцять п'ятому варіанті здійснення в сполучі або її фармацевтично прийнятній солі за винаходом згідно з першим, другим, третім, четвертим, п'ятим, шостим, сьомим, восьмим, дев'ятим, десятиим, одинадцятим, дванадцятим, тринадцятим, чотирнадцятим, п'ятнадцятим, шістнадцятим, сімнадцятим, вісімнадцятим, дев'ятнадцятим, двадцятим, двадцять першим, двадцять другим, двадцять третім або двадцять четвертим варіантами здійснення Ag необов'язково заміщений





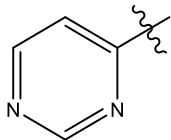
заміщений

У двадцять восьмому варіанті здійснення в сполучі або її фармацевтично прийнятній солі за винаходом згідно з першим, другим, третім, четвертим, п'ятим, шостим, сьомим, восьмим, дев'ятим, десятим, одинадцятим, дванадцятим, тринадцятим, чотирнадцятим, п'ятнадцятим, шістнадцятим, сімнадцятим, вісімнадцятим, дев'ятнадцятим, двадцятим, двадцять першим, двадцять другим, двадцять третім, двадцять четвертим, двадцять п'ятим, двадцять шостим або двадцять сьомим



варіантами здійснення Ag необов'язково заміщений

або необов'язково заміщений



У двадцять дев'ятому варіанті здійснення в сполучі або її фармацевтично прийнятної солі за винаходом згідно з першим, другим, третім, четвертим, п'ятим, шостим, сьомим, восьмим, дев'ятим, десятим, одинадцятим, дванадцятим, тринадцятим, чотирнадцятим, п'ятнадцятим, шістнадцятим, сімнадцятим, вісімнадцятим, дев'ятнадцятим, двадцятим, двадцять першим, двадцять другим, двадцять третім, двадцять четвертим, двадцять п'ятим, двадцять шостим, двадцять сьомим, двадцять восьмим варіантами здійснення, Ag необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₃-C₆гетероалкілу, галогенів, -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^x, фенілу та моноциклічного гетероарилу;

причому

Замісник C₁-C₄алкільної групи на Ag необов'язково заміщений -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 циклоалкілом (необов'язково заміщеним однією або більше групами, вибраними з -CH₃, галогенметилу, галогену, метокси і галометокси), моноциклічним гетероарилом (необов'язково заміщеним однією або більше групами, вибраними з -CH₃, галогенметилу, галогену, метокси і галометокси) або фенілом (необов'язково заміщеним однією або більше групами, вибраними з -CH₃, галометилу, галогену, метокси і галометокси);

замісник C₃-C₆циклоалкільної, C₃-C₆гетероциклільної, фенільної та моноциклічної гетероарильної групи на Ag необов'язково і незалежно заміщений C₁-C₄алкілом, C₁-C₄галогеналкілом, 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 або -C(=O)R^x;

кожен R^x і кожен R^y незалежно являє собою -H, C₁-C₄алкіл або C₃-C₈циклоалкіл; причому C₁-C₄алкіл або C₃-C₈циклоалкіл представлений R^x або R^y, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, гідроксилу, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкокси, C₃-C₆циклоалкілу або фенілу (необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з -CH₃, галогенметилу, галогену, метокси і галометокси);

R^z являє собою -H, C₁-C₄алкіл, C₃-C₈циклоалкіл або C₃-C₈гетероцикліл; причому C₁-C₄алкільна, C₃-C₈циклоалкільна або C₃-C₈гетероциклільна група, представлена R^z, необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, вибраними з -CN, галогену, гідроксилу, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкокси, C₃-C₆циклоалкілу і фенілу (необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з -CH₃, галогенметилу, галогену, метокси и галометокси); і

і дорівнює 0, 1 або 2.

В тридцятому варіанті здійснення в сполучі або її фармацевтично прийнятній солі за винаходом згідно з першим, другим, третім, четвертим, п'ятим, шостим, сьомим, восьмим, дев'ятим, десятим, одинадцятим, дванадцятим, тринадцятим, чотирнадцятим, п'ятнадцятим, шістнадцятим, сімнадцятим, вісімнадцятим, дев'ятнадцятим, двадцятим, двадцять першим, двадцять другим, двадцять третім,

двадцять четвертим, двадцять п'ятим, двадцять шостим, двадцять сьомим, двадцять восьмим варіантами здійснення, Ag необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₃-C₆гетероциклілу, галогену, -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, фенілу і моноциклічного гетероарилу;

причому

Замісник C₁-C₄алкільної групи на Ag необов'язково заміщений -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-C₆циклоалкілом (необов'язково заміщеним однією або більше групами, вибраними з -CH₃, галогенметилу, галогену, метокси і галометокси), моноциклічним гетероарилом (необов'язково заміщеним однією або більше групами, вибраними з -CH₃, галогенметилу, галогену, метокси і галометокси) або фенілом (необов'язково заміщеним однією або більше групами, вибраними з -CH₃, галометилу, галогену, метокси і галометокси);

замісник C₃-C₆циклоалкільної, C₃-C₆гетероциклільної, фенільної та моноциклічної гетероарильної групи на Ag необов'язково і незалежно заміщений C₁-C₄алкілом, C₁-C₄галогеналкілом, 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 і -C(=O)R^x;

кожен R^x і кожен R^y незалежно являє собою -H, C₁-C₄ алкіл або C₃-C₈циклоалкіл; причому C₁-C₄алкіл або C₃-C₈циклоалкіл представлений R^x або R^y, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, гідроксилу, C₃-C₆циклоалкілу і фенілу (необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з -CH₃, галогенметилу, галогену, метокси і галометокси);

R^z являє собою -H, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси, C₃-C₈циклоалкіл або C₃-C₈гетероцикліл; причому C₁-C₄алкільна або C₃-C₈циклоалкільна група, представлена R^z, необов'язково заміщена одним або більше замісниками, вибраними з -CN, галогену, гідроксилу, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкокси, C₃-C₆циклоалкілу і фенілу (необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з -CH₃, галогенметилу, галогену, метокси і галометокси); і

і дорівнює 0, 1 або 2.

У тридцять першому варіанті здійснення в сполучі або її фармацевтично прийнятній солі за винаходом згідно з першим, другим, третім, четвертим, п'ятим, шостим, сьомим, восьмим, дев'ятим, десятиим, одинадцятим, дванадцятим, тринадцятим, чотирнадцятим, п'ятнадцятим, шістнадцятим, сімнадцятим, вісімнадцятим, дев'ятнадцятим, двадцятим, двадцять першим, двадцять другим, двадцять третім, двадцять четвертим, двадцять п'ятим, двадцять шостим, двадцять сьомим, двадцять восьмим, двадцять дев'ятим або тридцятим варіантами здійснення Ag необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з необов'язково заміщеного C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, необов'язково заміщеного C₃-C₆циклоалкілу, необов'язково заміщеного C₃-C₆гетероциклілу, галогену, -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, фенілу і необов'язково заміщеного моноциклічного гетероарилу.

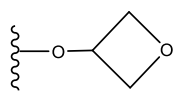
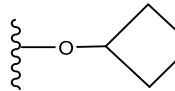
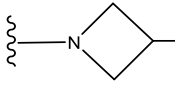
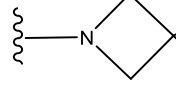
У тридцять другому варіанті здійснення в сполучі або її фармацевтично прийнятній солі за винаходом згідно з першим, другим, третім, четвертим, п'ятим, шостим, сьомим, восьмим, дев'ятим, десятиим, одинадцятим, дванадцятим, тринадцятим, чотирнадцятим, п'ятнадцятим, шістнадцятим, сімнадцятим, вісімнадцятим, дев'ятнадцятим, двадцятим, двадцять першим, двадцять другим, двадцять третім, двадцять четвертим, двадцять п'ятим, двадцять шостим, двадцять сьомим, двадцять восьмим, двадцять дев'ятим, тридцятим або тридцять першим варіантами здійснення Ag необов'язково заміщений групою з однією або декількома групами, вибраними з C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, C₃-C₆циклоалкілу, галогену, -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, фенілу і необов'язково заміщеного моноциклічного гетероарилу.

У тридцять третьому варіанті здійснення в сполучі або її фармацевтично прийнятній солі за винаходом згідно з першим, другим, третім, четвертим, п'ятим, шостим, сьомим, восьмим, дев'ятим, десятиим, одинадцятим, дванадцятим, тринадцятим, чотирнадцятим, п'ятнадцятим, шістнадцятим, сімнадцятим, вісімнадцятим, дев'ятнадцятим, двадцятим, двадцять першим, двадцять другим, двадцять третім, двадцять четвертим, двадцять п'ятим, двадцять шостим, двадцять сьомим, двадцять восьмим, двадцять дев'ятим, тридцятим або тридцять першим варіантами здійснення Ag необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з C₁-C₄алкіла, C₁-

C₄галогеналкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₃-C₆гетероциклілу, галогену, -CN, -OR^z, -NR^xR^y, і -C(=O)R^x; причому кожна група замісників C₃-C₆циклоалкілу і C₃-C₆гетероциклілу на Ar необов'язково заміщена однією або декількома групами, незалежно вибраними з галогену, C₁-алкілу і C₁-алкокси; R^x і R^y кожен незалежно являють собою -H, C₁-C₄алкіл або C₃-C₆циклоалкіл, причому C₁-C₄алкільна група, представлена R^x і R^y необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену і C₁-алкокси; і R^z являє собою H, C₁-C₄алкіл, C₃-C₈циклоалкіл або C₃-C₆гетероцикліл, причому C₁-C₄алкіл, C₃-C₈циклоалкіл і C₃-C₆гетероцикліл, представлені R^z кожен необов'язково і незалежно заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену, -CN, C₁-C₄алкілу і C₁-C₄алкокси.

У тридцять четвертому варіанті здійснення в сполуці або її фармацевтично прийнятній солі за винаходом згідно з першим, другим, третім, четвертим, п'ятим, шостим, сьомим, восьмим, дев'ятим, десятиим, одинадцятим, дванадцятим, тринадцятим, чотирнадцятим, п'ятнадцятим, шістнадцятим, сімнадцятим, вісімнадцятим, дев'ятнадцятим, двадцятим, двадцять першим, двадцять другим, двадцять третім, двадцять четвертим, двадцять п'ятим, двадцять шостим, двадцять сьомим, двадцять восьмим, двадцять дев'ятим, тридцятим, тридцять першим, тридцять другим або тридцять третім варіантами здійснення Ar необов'язково заміщений групою з однією або декількома групами, вибраними з C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, галогену, -CN і -OR^z; причому R^z являє собою C₁-C₄алкіл, необов'язково заміщений однією або декількома групами галогену.

У тридцять п'ятому варіанті здійснення в сполуці або її фармацевтично прийнятній солі за винаходом згідно з першим, другим, третім, четвертим, п'ятим, шостим, сьомим, восьмим, дев'ятим, десятиим, одинадцятим, дванадцятим, тринадцятим, чотирнадцятим, п'ятнадцятим, шістнадцятим, сімнадцятим, вісімнадцятим, дев'ятнадцятим, двадцятим, двадцять першим, двадцять другим, двадцять третім, двадцять четвертим, двадцять п'ятим, двадцять шостим, двадцять сьомим, двадцять восьмим, двадцять дев'ятим, тридцятим, тридцять першим, тридцять другим або тридцять третім варіантами здійснення Ar необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -F, -Cl, -CN, -OCH₃, -OCHF₂, -OC₂H₅, -OCH₂CF₃, -O(CH₂)₂(O)CH₃, -OCH(CH₃)₂, -O-(3-

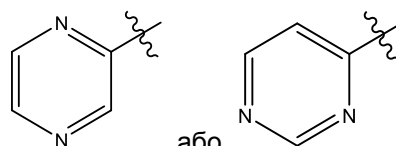
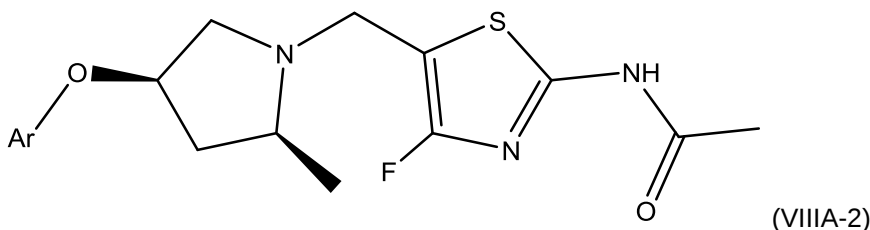
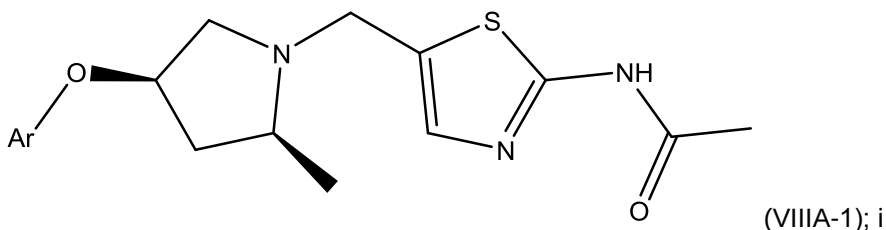
метоксициклобутилу), -О-циклобутилу, -О-циклопентилу, , , , -COCH₃, -N(H)CH₃, -N(CH₃)C₂H₅, -N(H)циклобутилу, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₂(O)CH₃), -OH, азетидинілу, піролідинілу, морфолінілу, 4-метилпіперазинілу і піперазинілу. , , оксетанілу,

У тридцять шостому варіанті здійснення в сполуці або її фармацевтично прийнятній солі за винаходом згідно з першим, другим, третім, четвертим, п'ятим, шостим, сьомим, восьмим, дев'ятим, десятиим, одинадцятим, дванадцятим, тринадцятим, чотирнадцятим, п'ятнадцятим, шістнадцятим, сімнадцятим, вісімнадцятим, дев'ятнадцятим, двадцятим, двадцять першим, двадцять другим, двадцять третім, двадцять четвертим, двадцять п'ятим, двадцять шостим, двадцять сьомим, двадцять восьмим, двадцять дев'ятим, тридцятим, тридцять першим, тридцять другим, тридцять третім, тридцять четвертим або тридцять п'ятим варіантами здійснення Ar необов'язково заміщений одним з однією або декількома групами, вибраними з -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -F, -Cl, -CN, -OCH₃, -O(CH₂)₂(O)CH₃ і -OCHF₂.

У тридцять сьомому варіанті здійснення в сполуці або її фармацевтично прийнятній солі за винаходом згідно з першим, другим, третім, четвертим, п'ятим, шостим, сьомим, восьмим, дев'ятим, десятиим, одинадцятим, дванадцятим, тринадцятим, чотирнадцятим, п'ятнадцятим, шістнадцятим, сімнадцятим, вісімнадцятим, дев'ятнадцятим, двадцятим, двадцять першим, двадцять другим, двадцять третім, двадцять четвертим, двадцять п'ятим, двадцять шостим, двадцять сьомим, двадцять восьмим, двадцять дев'ятим, тридцятим, тридцять першим, тридцять другим, тридцять третім, тридцять четвертим або тридцять п'ятим варіантами здійснення Ar необов'язково заміщений групою з однією або декількома групами, вибраними з -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -F, -Cl, -CN, -OCH₃ і -OCHF₂.

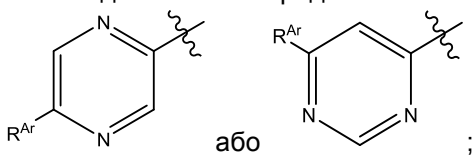
У тридцять восьмому варіанті здійснення в сполуці за винаходом згідно з восьмим, дев'ятим, десятиим, одинадцятим, дванадцятим, тринадцятим, чотирнадцятим, п'ятнадцятим, шістнадцятим, сімнадцятим, вісімнадцятим, дев'ятнадцятим, двадцятим, двадцять першим, двадцять другим, двадцять третім, двадцять четвертим, двадцять п'ятим, двадцять шостим, двадцять сьомим, двадцять восьмим, двадцять дев'ятим, тридцятим, тридцять першим, тридцять другим, тридцять третім, тридцять четвертим, тридцять п'ятим, тридцять шостим або тридцять сьомим варіантами здійснення п дорівнює 0.

У тридцять дев'ятому варіанті здійснення сполука за цим винаходом представлена однією з таких структурних формул:



або її фармацевтично прийнятна сіль, причому Ar являє собою кожен з яких необов'язково заміщений одним замісником R^{Ar} , вибраним із C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, галогену, $-CN$ і $-OR^Z$; R^Z являє собою H, C_1 - C_4 алкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл або C_3 - C_6 гетероцикліл, причому C_1 - C_4 алкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл і C_3 - C_6 гетероцикліл, представлені R^Z кожен необов'язково і незалежно заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену, $-CN$, C_1 - C_4 алкілу і C_1 - C_4 алкокси.

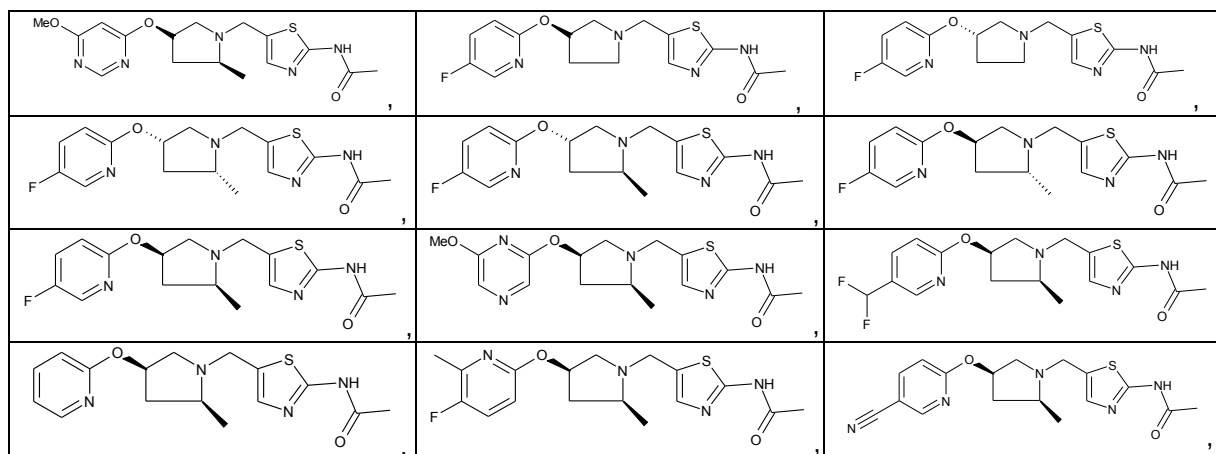
У сороковому варіанті здійснення в сполучі за цим винаходом згідно з тридцять дев'ятим варіантом здійснення Ar представлений такою формулою:



а інші змінні такі, як визначено в тридцять дев'ятому варіанті здійснення.

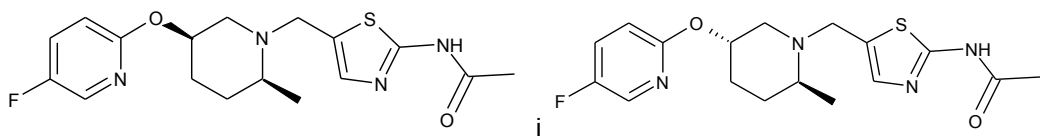
У сорок першому варіанті здійснення в сполучі згідно з тридцять дев'ятим або сороковим варіантами здійснення, R^{Ar} являє собою C_1 - C_4 алкіл або $-OR^Z$; R^Z являє собою H або C_1 - C_4 алкіл, необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, $-CN$, C_1 - C_4 алкілу і C_1 - C_4 алкокси; а інші змінні такі, як визначено в тридцять дев'ятому або сороковому варіантах здійснення.

В одному з варіантів здійснення сполука за цим винаходом вибрана з:



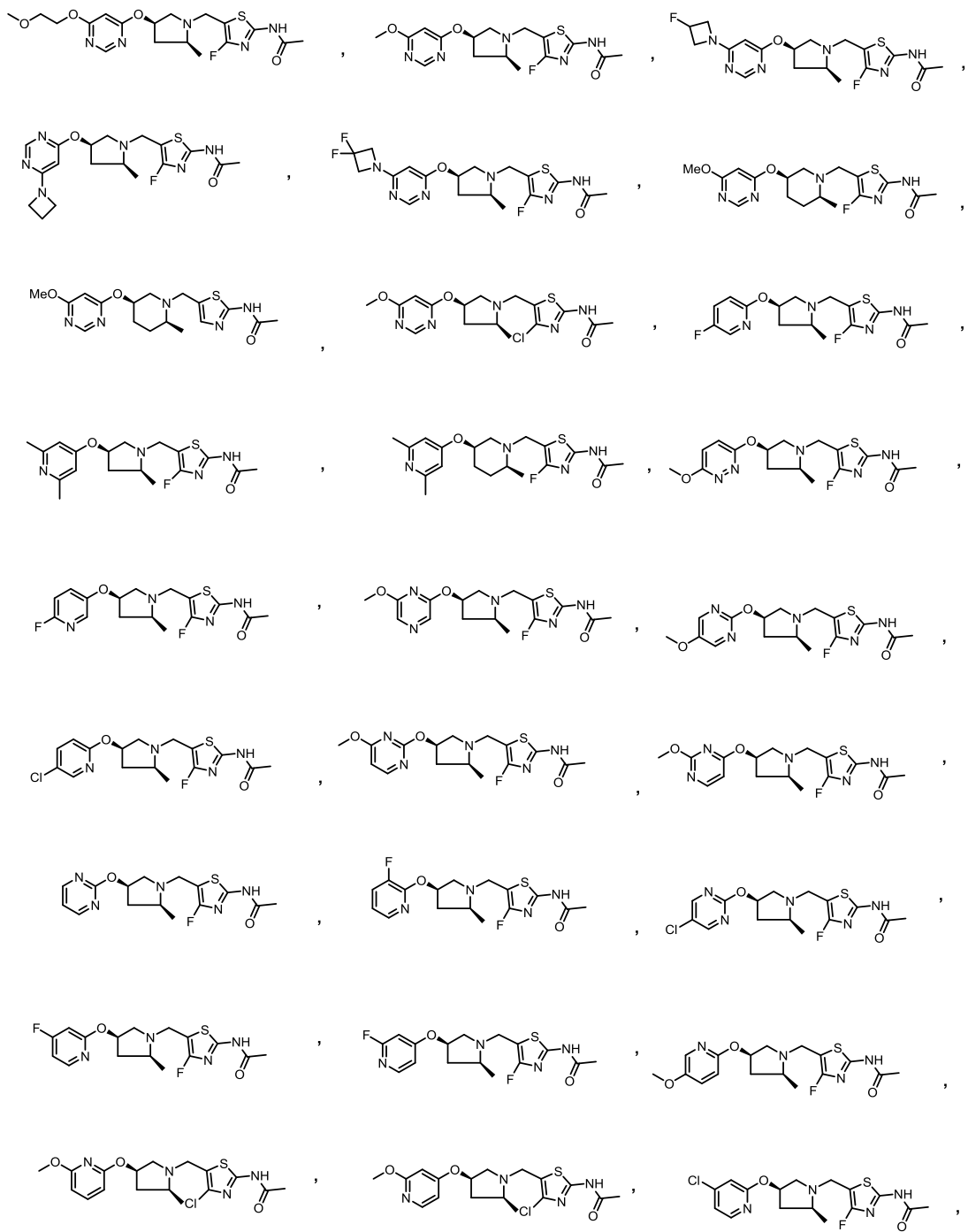
або її фармацевтично прийнятна сіль.

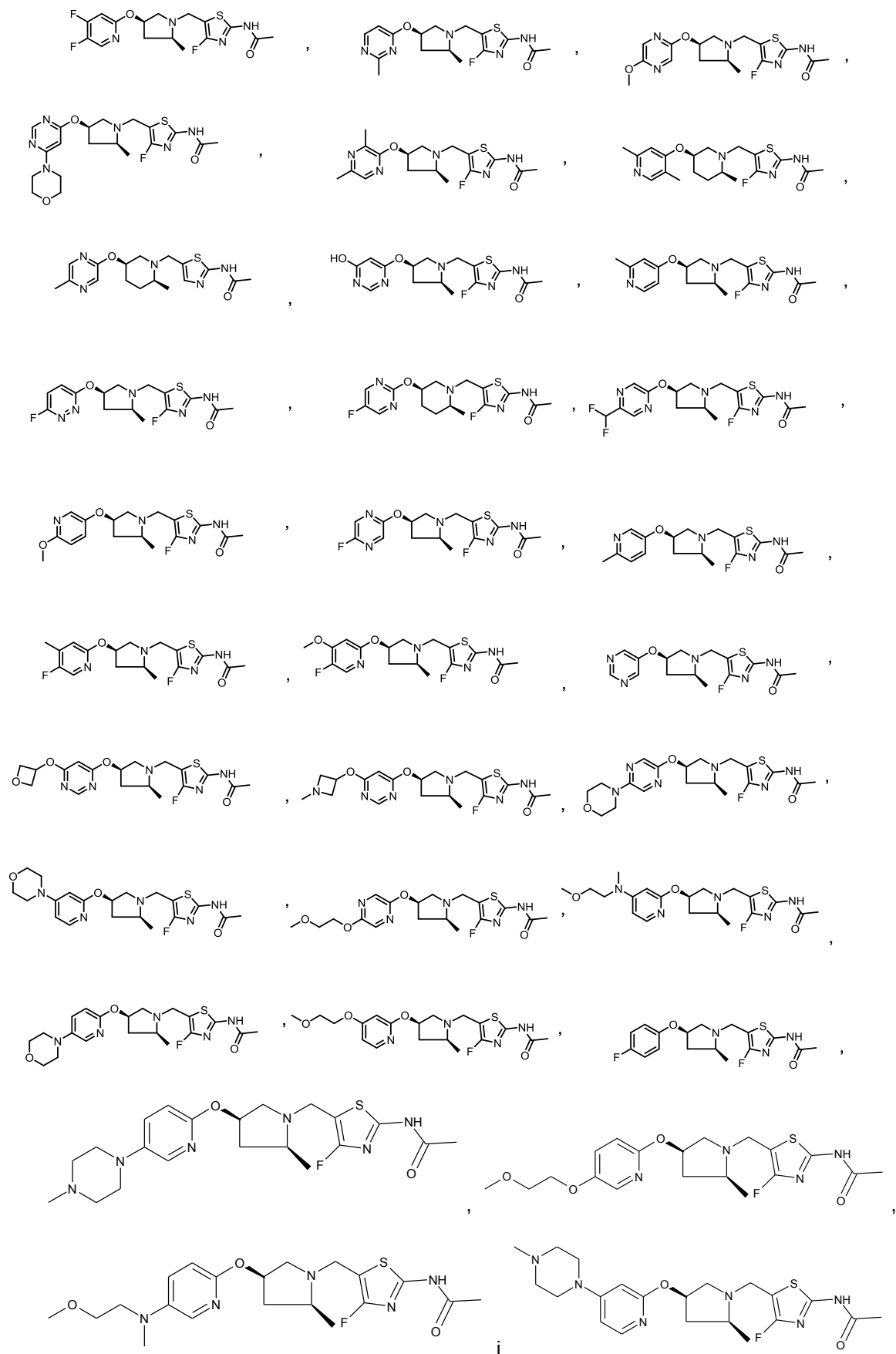
В іншому варіанті здійснення сполука за цим винаходом вибрана з:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

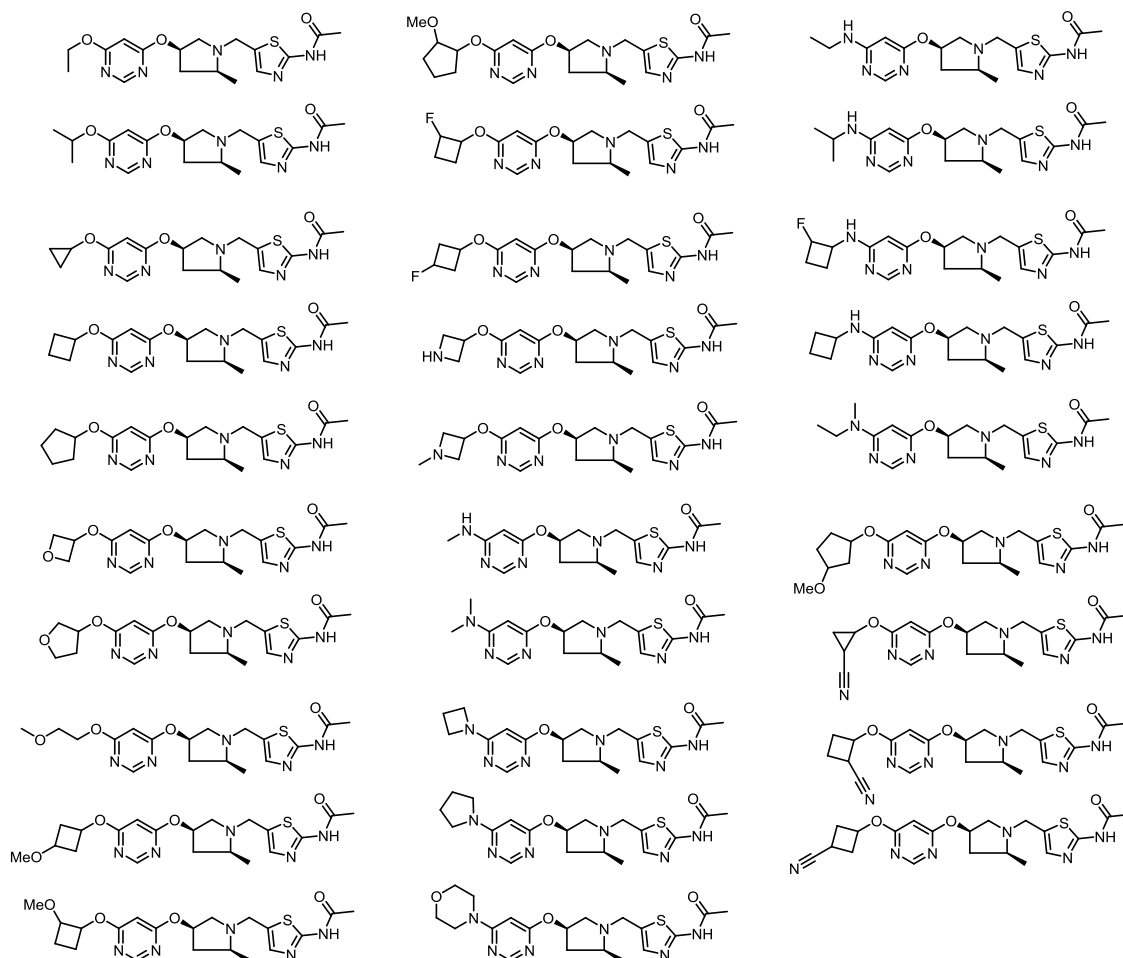
В іншому варіанті здійснення сполука за цим винаходом вибрана з:





В іншому варіанті здійснення сполука за цим винаходом вибрана зі сполук, описаних у прикладах у цьому документі.

У ще одному варіанті здійснення сполука за цим винаходом вибрана з такого:



В одному варіанті здійснення сполука за цим винаходом, як-от сполука згідно з першим або чотирнадцятим варіантами здійснення, вибрана з таких сполук:

- N-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- N-5-(((2S,5R)-5-((5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- N-5-(((2S,5S)-5-((5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- (R)-N-5-((3-((5-фторпіридин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- (S)-N-5-((3-((5-фторпіридин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- N-5-(((2R,4S)-4-((5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- N-5-(((2S,4S)-4-((5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- N-5-(((2R,4R)-4-((5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- N-5-(((2S,4R)-4-((5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- N-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіразин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- N-5-(((2S,4R)-4-((5-(дифторметил)піридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- iN-5-(((2S,4R)-2-метил-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- N-5-(((2S,4R)-4-((5-фтор-6-метилпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- N-5-(((2S,4R)-4-((5-ціанопіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- N-5-(((2S,4R)-4-((6-хлор-4-метилпіридин-3-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- N-5-(((2S,4R)-4-((6-(дифторметил)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- iN-5-(((2S,4R)-4-((5-фтор-6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- N-5-(((2S,4R)-4-((2-(дифторметокси)піридин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
- N-4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-(2-метоксиетокси)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;

[illegible]

[illegible]

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((4-(2-метоксиетокси)піридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-(4-фторфенокси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-(2-метоксиетокси)піридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-((2-метоксиетил)(метил)аміно)піридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл-4,5,6-¹³C₃)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(5-(((2S,4R)-4-((6-(метоксид₃)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-(метоксид₃)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід-2,2,2-d₃;
 N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід-2,2,2-d₃;
 N-(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил-d)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил-d₂)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил-d₂)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл-4-d)ацетамід;
 N-(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл-4-d)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(5-(((2S,4S)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл-4-d)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл-4-d)метил)тіазол-2-іл)ацетамід; і
 N-(4-фтор-5-(((2S,4S)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл-4-d)метил)тіазол-2-іл)ацетамід,
 або її фармацевтично прийнятна сіль.

В іншому варіанті здійснення сполука за цим винаходом, як-от сполука згідно з першим або чотирнадцятим варіантами здійснення, вибрана з таких сполук:

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-(2-метоксиетокси)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(5-(((2S,4R)-4-((6-(азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-(3-фторазетидин-1-іл)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(5-(((2S, 4R)-4-((6-(3,3-дифторазетидин-1-іл)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-фтор-5-(((2S,5S)-5-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіридин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(5-(((2S,4R)-4-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(5-(((2S,4R)-4-((6-ацетилпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((6-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)окси)піролідин-1-

[illegible]

іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((6-((1-метилазетидин-3-іл)окси)піримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((5-морфолінопіразин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((4-морфолінопіридин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-(2-метоксиетокси)піразин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((4-((2-метоксиетил)(метил)аміно)піридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((5-морфолінопіридин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((4-(2-метоксиетокси)піридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-(4-фторфенокси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-(2-метоксиетокси)піридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-((2-метоксиетил)(метил)аміно)піридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл-4-d)метил)тіазол-2-іл)ацетамід; і

N-(4-фтор-5-(((2S,4S)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл-4-d)метил)тіазол-2-іл)ацетамід,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

Як застосовують в цьому документі, термін «алкіл» відповідає повністю насиченій розгалуженій або нерозгалуженій вуглеводневій функціональній групі. Якщо не вказано інше, алкіл містить від 1 до 12 атомів карбону, переважно від 1 до 8 атомів карбону, більш переважно від 1 до 6 атомів карбону або найбільш переважно від 1 до 4 атомів карбону. Типові приклади алкілу включають, але не обмежуються цим, метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, втор-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил і н-гексил.

У контексті цього документу термін «алкокси» стосується групи -OR, в якій R являє собою алкіл або циклоалкіл згідно з визначенням цього терміну вище. Необмежуючі приклади алкоксигруп включають: -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₂)₂, -О-циклопропіл, -О-циклобутил, -О-циклопентил і -О-циклогексил.

У контексті цього документу терміни «арил», «арильна група», «арильне кільце», «ароматична група» і «ароматичне кільце» використовуються як взаємозамінні для позначення ароматичної 5-12-членної моноциклічної або біциклічної вуглецевої кільцевої системи. Приклади моноциклічних арильних систем включають, але не обмежуються ними, циклопентил-1,3-дієн-1-іл, феніл і аналогічні.

Кількість атомів карбону в групі вказана в цьому документі префіксом «C_{x-xx}», де x і xx є цілими числами. Наприклад, «C₁₋₄алкіл» являє собою алкільну групу, яка має від 1 до 4 атомів карбону.

У контексті цього документу термін «галоген» або «галогено» може означати фтор, хлор, бром або йод.

У контексті цього документу термін «галогеналкіл» стосується алкілу згідно з визначенням у цьому документі, який заміщений однією або більше групами галогену згідно з визначенням у цьому документі.

У контексті цього документу терміни «гетероцикліл», «гетероциклільна група», «гетероциклічне» і «гетероциклічне кільце» використовуються як взаємозамінні для позначення насиченої, ненасиченої, неароматичної, моноциклічної або біциклічної (наприклад, конденсованої) кільцевої системи, яка має від 3 до 12 членів у кільці або, зокрема, від 3 до 6 членів у кільці або від 5 до 7 членів у кільці, щонайменше один з яких є гетероатомом, і до 4 (наприклад, 1, 2, 3 або 4) з яких можуть бути гетероатомами, причому гетероатоми незалежно вибрані з O, S і N, і при цьому C може бути окислений (наприклад, C(=O)), N може бути окислений (наприклад, N(O)) або кватернізований (наприклад, N⁺), а S може бути необов'язково окислена до сульфоксиду і сульфону. Приклади неароматичних гетероциклілів включають азиридиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тіоланіл, імідазолідиніл, піразолідиніл, ізоксазолідиніл, ізотіазолідиніл, піперидиніл,

тетрагідропіраніл, тіаніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, діоксаніл, дитіаніл, азепаніл, оксепаніл, тіспаніл, дигідрофураніл, імідазолініл, дигідропіраніл, гідантоїніл, піролідіноніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідропіридиніл і тіопіраніл і аналогічні. Приклади біциклічних неароматичних гетероциклічних кільцевих систем включають бензо-[1,3]-діоксоліл, тетрагідроіндоліл і 2-азаспіро-[3,3]-гептаніл і аналогічні.

У контексті цього документу терміни «гетероарил», «гетероарильна група», «гетероарильне кільце», «гетероароматичне» і «гетероароматичне кільце» використовуються взаємозамінно для позначення ароматичної 5-12-членної моноциклічної або біциклічної кільцевої системи, що має від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних із O, S і N, і причому N може бути окислений (наприклад, N(O)) або кватернізований, а S може бути необов'язково окислений до сульфоксиду і сульфону. «Гетероарил» включає гетероароматичну групу, яка конденсована з фенільною групою або неароматичним гетероциклом, як-от тетрагідрофуран, піран, піролідін, піперидин та аналогічні. У контексті цього документу гетероарильна група Ar може бути приєднана до решти сполуки за цим винаходом за будь-яким кільцем, що має відкриту валентність. Приклади моноциклічних гетероарильних кільцевих систем включають піроліл, фураніл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, піридил, піразиніл, піримідил, піридазиніл, оксазиніл, тіазиніл, діоксиніл, триазиніл, тетразиніл, азепініл, оксепініл, тіепініл, тіазепініл, 1-оксопіридил, тієніл, валеролактаміл і аналогічні.

У контексті цього документу термін «циклоалкіл» стосується повністю насичених моноциклічних або біциклічних (наприклад, конденсованих) вуглеводневих груп з 3–12 атомів карбону, 3–6 атомів карбону або 5–7 атомів карбону.

У контексті цього документу термін «галогенциклоалкіл» стосується циклоалкілу згідно з визначенням у цьому документі, який заміщений однією або більше групами галогену згідно з визначенням у цьому документі.

Заміщена алкільна, фенільна, гетероарильна, неароматична гетероциклільна або гетероциклільна група являє собою алкільну, фенільну, гетероарильну, неароматичну гетероциклільну або гетероциклільну групу, яка має один або більше (наприклад, два, три, чотири, п'ять, шість тощо) замісників. У деяких варіантах здійснення заміщена алкільна, фенільна, гетероарильна, неароматична гетероциклільна або гетероциклільна група являє собою алкільну, фенільну, гетероарильну, неароматичну гетероциклільну або гетероциклільну групу, що має від одного до шести, від одного до трьох або від одного до двох замісників. Придатними замісниками є замісники, які істотно не знижують інгібуючу активність O-GlcNAcase сполуки формули (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) або її фармацевтично прийнятної солі. Приклади придатних замісників для алкільної, фенільної, гетероарильної, неароматичної гетероциклільної або гетероциклільної групи включають, але не обмежуються ними, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄галогеналкіл, C₃-C₆циклоалкіл, 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, феніл і моноциклічний гетероарил. Замісник C₁-C₄алкільної групи необов'язково заміщений -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 і -C(=O)R^y, C₃-C₆циклоалкілом (необов'язково заміщеним однією або декількома групами, вибраними з -CH₃, галогенметилу, галогену, метокси галометокси), моноциклічним гетероарилом (необов'язково заміщеним однією або декількома групами, вибраними з -CH₃, галогенметилу, галогену, метокси або галометокси) і фенілом (необов'язково заміщеним однією або декількома групами, вибраними з -CH₃, галогенметилу, галогену, метокси і галометокси). Замісники C₃-C₆циклоалкільної, фенільної і моноциклічної гетероарильної групи необов'язково і незалежно заміщені C₁-C₄алкілом, C₁-C₄галогеналкілом, 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^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 і -C(=O)R^y. У цих замісниках кожен R^x і кожен R^y незалежно являє собою -H, C₁-C₄ алкіл або C₃-C₆циклоалкіл, причому C₁-C₄алкіл або C₃-C₆циклоалкіл, представлений R^x або R^y, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, гідроксилу, C₃-C₆циклоалкілу і фенілу (необов'язково заміщеного однією або декількома групами, вибраними з -CH₃, галогенметилу, галогену, метокси або галометокси). У цих замісниках R^z являє собою -H, C₁-C₄алкіл або C₃-C₆циклоалкіл, причому C₁-C₄алкільна або C₃-C₆циклоалкільна група, представлена R^z необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, гідроксилу, C₃-C₆циклоалкілу і фенілу (необов'язково заміщеного однією або декількома групами, вибраними з -CH₃, галогенметилу, галогену, метокси і галометокси). У цих замісників і дорівнює 0, 1, або 2.

Фармацевтично прийнятні солі описаних в цьому документі сполук також включені в винахід. У випадках коли сполука, передбачена в цьому документі, є достатньо основною або кислотною для утворення стабільних нетоксичних кислотних або основних солей, може виявитися придатним приготування і введення сполук у вигляді фармацевтично прийнятих солей. Прикладами фармацевтично прийнятих солей є солі приєднання органічних кислот, утворені з кислотами, які утворюють фізіологічно прийнятний аніон, наприклад, тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартарат, сукцинат, бензоат, аскорбат, α -кетоглутарат або α -гліцерофосфат. Також можуть бути утворені неорганічні солі, як-от гідрохлоридні, сульфатні, нітратні, бікарбонатні та карбонатні солі.

Фармацевтично прийнятні солі можуть бути отримані з використанням стандартних процедур, добре відомих у рівні техніки, наприклад, шляхом взаємодії достатньо основної сполуки, як-от амін, з придатною кислотою з утворенням фізіологічно прийнятого аніона. Також можуть бути отримані солі лужних металів (наприклад, натрію, калію або літію) або лужноземельних металів (наприклад, кальцію) і карбонових кислот.

Фармацевтично прийнятні солі приєднання основ можуть бути отримані з неорганічних та органічних основ. Придатні основи включають, але не обмежуються ними, гідроксиди лужних металів, гідроксиди лужноземельних металів, карбонати, бікарбонати і аналогічні.

Описані сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі можуть містити один або кілька асиметричних центрів у молекулі. Відповідно до цього винаходу будь-яку структуру, яка не позначає стереохімію, слід розуміти як таку, що охоплює всі різні стереоізомери (наприклад, діастереомери і енантіомери) в чистій або по суті чистій формі, а також їх суміші (як-от рацемічна суміш або енантіомерно збагачена суміш). У рівні техніки добре відомо, як отримати такі оптично активні форми (наприклад, розділення рацемічної форми методами перекристалізації, синтез з оптично активних вихідних матеріалів, хіральний синтез або хроматографічне розділення з використанням хіральної нерухомої фази). Описані сполуки можуть існувати в таутомерних формах і сумішах, також передбачені окремі незалежні таутомери. Крім того, деякі сполуки можуть проявляти поліморфізм.

Коли конкретний стереоізомер (наприклад, енантіомер, діастереомер, тощо) сполуки, що використовується в розкритих способах, позначений за назвою або структурою, стереохімічна чистота сполуки становить щонайменше 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 99 %, 99,5 % або 99,9 %. «Сtereoхімічна чистота» означає масовий відсоток необхідного стереоізомера відносно загальної маси всіх стереоізомерів.

Коли стереохімія розкритої сполуки названа або зображена структурою, і названа або зображена структура включає більше одного стереоізомери (наприклад, як в діастереомерній парі), слід розуміти, що включений один з охоплених стереоізомерів або будь-яка суміш охоплених стереоізомерів. Крім того, слід розуміти, що стереоізомерна чистота названого або зображеного стереоізомеру щонайменше 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % або 99,9 % за масою. Стереоізомерна чистота в цьому випадку визначається за допомогою ділення загальної маси суміші стереоізомерів, позначених назвою або структурою, на загальну масу суміші всіх стереоізомерів.

В одному варіанті здійснення у винаході також запропоновані мічені ізотопами сполуки, ідентичні наведеним у цьому документі, але за винятком того, що один або більше атомів замінені атомом, що має атомну масу або масове число, відмінні від атомної маси або масового числа, які зазвичай зустрічаються в природі. Усі ізотопи будь-якого конкретного атома або елемента, як зазначено, входять в обсяг сполук винаходу та їх застосування. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки за цим винаходом, включають ізотопи водню, карбону, нітрогену, кисню, фосфору, сульфору, фтору, хлору і йоду, як-от ^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 і ^{125}I , відповідно. Певні мічені ізотопами сполуки за цим винаходом (наприклад, ті, що мічені ^3H і ^{14}C) застосовні в аналізі розподілу сполуки та/або субстрату в тканинах. Ізотопи тритію (тобто, ^3H) і карбону-14 (тобто ^{14}C) застосовні завдяки легкості їх отримання і виявлення. Крім того, заміщення важкими ізотопами, як-от дейтерій (тобто ^2H), може забезпечувати певні терапевтичні переваги в результаті більшої метаболічної стабільності (наприклад, підвищення *in vivo* часу напівжиття або зниження необхідних дозувань) і, отже, можуть бути переважними за певних обставин. Ізотопи, що випромінюють позитрони, як-от ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C і ^{18}F застосовні для досліджень методом позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) для вивчення ступеню зайнятості рецептора субстратом. Мічені ізотопами сполуки за цим винаходом у загальному випадку можна отримувати, дотримуючись процедур, аналогічних розкритим у цьому документі в розділах нижче «Схеми» і/або «Приклади», шляхом заміщення реагенту, міченого ізотопами, на реагент, не мічений ізотопами.

В одному варіанті здійснення винахід стосується описаних у цьому документі дейтерованих сполук, в яких будь-яке положення, зайняте воднем, також має на увазі збагачення дейтерієм у кількості, що перевищує поширене в природі. Наприклад, один або більше атомів водню, замінені дейтерієм в кількості, яка принаймні в 3340 разів перевищує природний вміст дейтерію, який становить 0,015 % (тобто, щонайменше 50,1 % включення дейтерію), щонайменше 3500 (52,5 % включення дейтерію на кожен позначений атом дейтерію), не менше 4000 (60 % включення дейтерію),

не менше 4500 (67,5 % включення дейтерію), не менше 5000 (75 % дейтерію), не менше 5500 (82,5 % включення дейтерію), не менше 6000 (90 % включення дейтерію), не менше 6333,3 (95 % включення дейтерію), не менше 6466,7 (97 % включення дейтерію), не менше 6600 (99 % включення дейтерію) або не менше 6633,3 (99,5 % включення дейтерію). В одному варіанті здійснення гідроген присутній у всіх положеннях в кількості, поширеній у природі. Сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі, як описано в цьому документі, можуть існувати в таутомерних формах і сумішах, і також передбачені окремі індивідуальні таутомери.

Один аспект винаходу включає спосіб інгібування глікозидази та/або глікозидазного сигнального шляху в клітині, причому спосіб включає приведення клітини в контакт з ефективною кількістю сполуки формул (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) або їх фармацевтично прийнятних солей. Глікозидаза переважно являє собою глікозидгідролазу, більш переважно глікозидгідролазу з сімейства 84, ще більш переважно О-глікопротеїн-2-ацетамідо-2-дезоксиглюкопіранозидазу (O-GlcNAcase або OGA), найбільш переважно О-GlcNAcase. В одному варіанті здійснення клітина контактує *in vitro* або *in vivo*. В одному варіанті здійснення контактування з клітиною включає введення сполуки суб'єкту.

Один із аспектів винаходу включає спосіб інгібування глікозидази і/або глікозидазного сигнального шляху у суб'єкта, який потребує цього, спосіб, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (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) або їх фармацевтично прийнятних солей, тим самим активуючи глікозидазу у суб'єкта. Глікозидаза переважно являє собою глікозидгідролазу, більш переважно глікозидгідролазу з сімейства 84, ще більш переважно О-глікопротеїн-2-ацетамідо-2-дезоксиглюкопіранозидазу (O-GlcNAcase або OGA), найбільш переважно О-GlcNAcase.

Один аспект винаходу включає спосіб стимулювання виживання еукаріотичної клітини (наприклад, клітини ссавця) або збільшення тривалості життя клітини, при цьому спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (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) або їх фармацевтично прийнятних солей, тим самим сприяючи виживанню еукаріотичної клітини або збільшуючи тривалість життя клітини.

Один аспект винаходу включає спосіб лікування захворювання або патологічного стану, що викликається, опосередковується та/або поширюється активністю О-GlcNAcase у суб'єкта, причому спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (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) або їх фармацевтично прийнятних солей. Переважно захворювання або патологічний стан являє собою неврологічний розлад, діабет, рак або стрес. Більш переважно захворювання або патологічний стан являє собою неврологічний розлад. В одному варіанті здійснення неврологічний розлад являє собою одну або більше таупатій, вибраних із гострого ішемічного інсульту (ГІІ), хвороби Альцгеймера, деменції, бічного аміотрофічного склерозу (БАС), бічного аміотрофічного склерозу з когнітивними порушеннями, аргірофільної зернової деменції, хвороби Блюїта, кортикобазальної дегенерації (КБД), деменції боксерів, дифузних нейрофібрилярних клубків з кальцифікацією, синдрому Дауна, епілепсії, сімейної британської деменції, сімейної данської деменції, лобно-скроневої деменції з паркінсонізмом, пов'язаним із хромосомою 17 (FTDP-17), хвороби Герстмана-Штрауслера-Шейнкера, гваделупського паркінсонізму, хвороби Галлевордена-Шпатца (нейродегенерації з накопиченням у головному мозку заліза I типу), ішемічного інсульту, легкого когнітивного порушення (МСІ), множинної системної атрофії, міотонічної дистрофії, хвороби Німана-Піка (тип С), палідо-понтоніальної дегенерації, комплексу паркінсонізму-деменції Гуаму, хвороби Піка (PiD), постенцефалітичного паркінсонізму (РЕР), пріонних захворювань (включаючи хворобу Крейтцфельда-Якоба (GJD), різновид хвороби Крейтцфельда-Якоба (vCJD), спорадичну фатальну інсомнію, куру), прогресуючого суперкортикального гліозу, прогресуючого супрануклеарного паралічу (PSP), синдрому Стіла-Річардсона-Ольшевського, підгострого склерозуючого паненцефаліту, старечого слабоумства, викликане клубочками, хвороби Гантінгтона і хвороби Паркінсона. В іншому варіанті здійснення неврологічний розлад являє собою одну або більше таупатій, вибраних із гострого ішемічного інсульту (ГІІ), хвороби Альцгеймера, деменції, бічного аміотрофічного склерозу (БАС), бічного аміотрофічного склерозу з когнітивними порушеннями (ALSci), аргірофільної зернової деменції, епілепсії, ішемічного інсульту, легкого когнітивного порушення (МСІ), хвороби Гантінгтона і хвороби Паркінсона. У ще одному варіанті здійснення неврологічний розлад являє собою хворобу Альцгеймера.

Один аспект винаходу включає спосіб лікування захворювання або патологічного стану, що характеризується гіперфосфорилуванням тау-білка (наприклад, гіперфосфорилуванням тау-білка в головному мозку) у суб'єкта, причому спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (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) або їх фармацевтично прийнятних солей. В одному варіанті здійснення захворювання або патологічний стан вибрані із гострого ішемічного

інсульту (ГІІ), хвороби Альцгеймера, деменції, бічного аміотрофічного склерозу (БАС), бічного аміотрофічного склерозу з когнітивними порушеннями, аргірофільної зернової деменції, хвороби Блюїта, кортикобазальної дегенерації (КБД), деменції боксерів, дифузних нейрофібрилярних клубків з кальцифікацією, синдрому Дауна, епілепсії, сімейної британської деменції, сімейної данської деменції, лобно-скроневої деменції з паркінсонізмом, пов'язаним із хромосомою 17 (FTDP-17), хвороби Герстмана-Штрауслера-Шейнкера, гваделупського паркінсонізму, хвороби Галлевордена-Шпатца (нейродегенерації з накопиченням у головному мозку заліза І типу), ішемічного інсульту, легкого когнітивного порушення (МСІ), множинної системної атрофії, міотонічної дистрофії, хвороби Німана-Піка (тип С), палідо-пonto- нігральної дегенерації, комплексу паркінсонізму-деменції Гуаму, хвороби Піка (PiD), постенцефалітичного паркінсонізму (PEP), пріонних захворювань (включаючи хворобу Крейтцфельда-Якоба (GJD), різновид хвороби Крейтцфельда-Якоба (vCJD), спорадичну фатальну інсомнію, куру), прогресуючого суперкортикального гліозу, прогресуючого супрануклеарного паралічу (PSP), синдрому Стіла-Річардсона-Ольшевського, підгострого склерозуючого паненцефаліту, старечого слабоумства, викликане клубочками, хвороби Гантінгтона і хвороби Паркінсона. В одному варіанті здійснення захворювання або патологічний стан вибрані з гострого ішемічного інсульту (ГІІ), хвороби Альцгеймера, деменції, бічного аміотрофічного склерозу (БАС), бічного аміотрофічного склерозу з когнітивними порушеннями (ALSci), аргірофільної зернової деменції, епілепсії, ішемічного інсульту, легкого когнітивного порушення (МСІ), хвороби Гантінгтона і хвороби Паркінсона. У ще одному варіанті здійснення захворювання або патологічний стан являє собою хворобу Альцгеймера.

У контексті цього документа терміни «суб'єкт» і «пацієнт» можуть використовуватися як взаємозамінні і означають ссавця, який потребує лікування, наприклад, домашні тварини (наприклад, собаки, кішки, тощо), сільськогосподарські тварини (наприклад, корови, свині, коні, вівці, кози, тощо) і лабораторні тварини (наприклад, пацюки, миші, морські свинки, тощо). Зазвичай суб'єктом є людина, яка потребує лікування.

У контексті цього документа термін «лікуючий» або «лікування» стосується досягнення необхідного фармакологічного та/або фізіологічного ефекту. Ефект може бути терапевтичним, що включає досягнення, частково або по суті, одного або більше з таких результатів: часткове або повне зниження ступеню захворювання, порушення або синдрому; нормалізацію або поліпшення клінічного симптому або показника, пов'язаного з порушенням; або уповільнення, інгібування або зменшення ймовірності прогресування захворювання, порушення або синдрому.

Термін «ефективна кількість» означає кількість сполуки формули (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) або її фармацевтично прийнятної солі, наприклад від 0,1 мг до 1000 мг/кг ваги тіла, яка при введенні суб'єкту призводить до сприятливих або бажаних результатів, включаючи клінічні результати, тобто реверсія, полегшення, інгібування, зменшення або уповільнення прогресування захворювання або патологічного стану, яке лікується сполукою формули (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) або її фармацевтично прийнятною сіллю, зниження ймовірності рецидиву захворювання або патологічного стану, яке лікується сполукою формули (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) або її фармацевтично прийнятною сіллю, або одного або декількох його симптомів, наприклад, як визначено клінічними симптомами, в порівнянні з контролем. Вираз «ефективна кількість» також включає кількості, ефективні для поліпшення нормальної фізіологічної функції.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу представлена фармацевтична композиція, що містить щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

Також включено використання сполук формули (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) або їх фармацевтично прийнятних солей при виробництві лікарського засобу для лікування одного або декількох захворювань або патологічних станів, описаних у цьому документі. Також сюди включені фармацевтичні композиції, що містять сполуку формули (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) або їх фармацевтично прийнятні солі, необов'язково разом із фармацевтично прийнятим носієм, при виробництві лікарського засобу для лікування одного або декількох захворювань або патологічних станів, описаних у цьому документі. Також включені сполуки формул (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) або їх фармацевтично прийнятні солі для лікування суб'єкта з одним або декількома захворюваннями або патологічними станами, описаними в цьому документі. Також включені фармацевтичні композиції, що містять сполуку формули (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) або їх фармацевтично прийнятні солі, необов'язково разом із фармацевтично прийнятим носієм, для використання при лікуванні одного або декількох захворювань або патологічних станів, описаних у цьому документі.

Термін «фармацевтично прийнятний носій» стосується нетоксичного носія, розріджувача, ад'юванта, несучого середовища або допоміжної речовини, які не порушують фармакологічну активність сполуки, з якою він складений і який також безпечний для використання людиною. Фармацевтично прийнятні носії, які можна використовувати за цим винаходом, включають, але не обмежуються ними, іонообмінники, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки, як-от сироватковий альбумін людини, буферні речовини, як-от фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, часткові гліцеридні суміші насичених рослинних жирних кислот, вода, солі або електроліти, як-от протамінсульфат, динатрійгідрофосфат, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний кремнезем, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози (наприклад, мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, моногідрат лактози, лаурилсульфат натрію і кроскармелоза натрію), поліетиленгліколь, натрійкарбоксиметилцелюлозу, поліакрилати, воски, поліетилен-поліоксипропіленові блок-полімери, поліетиленгліколь і ланолін.

Інші допоміжні речовини, як-от ароматизатори; підсолоджувачі; і консерванти, як-от метил, етил, пропіл і бутилпарабен, також можуть бути включені. Більш повні списки придатних допоміжних речовин можна знайти в Handbook of Pharmaceutical Excipients (5-е вид., Pharmaceutical Press (2005)). Фахівець у цій галузі знає, як приготувати композиції, придатні для різних типів введення. Стандартні процедури та інгредієнти для вибору та приготування придатних композицій описані, наприклад, у Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 20-е вид.) і в The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), опублікованій в 1999 році.

Сполука формули ((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) або її фармацевтично прийнятна сіль, або композиції за цим винаходом можна вводити, наприклад, перорально, парентерально, сублінгвально, місцево, ректально, назально, букально, вагінально, трансдермально, за допомогою пластиру, насоса або через імплантований резервуар, і фармацевтичні композиції будуть складені відповідним чином. Парентеральне введення включає внутрішньовенний, внутрішньоочеревинний, підшкірний, внутрішньом'язовий, трансепітеліальний, назальний, внутрішньолегеневий, інтратекальний, ректальний і місцевий способи введення. Парентеральне введення може здійснюватися шляхом безперервної інфузії протягом вибраного періоду часу.

Інші форми введення, включені в цей документ, описані в WO 2013/075083, WO 2013/075084, WO 2013/078320, WO 2013/120104, WO 2014/124418, WO 2014/151142 і WO 2015/023915, вміст яких включено в цей документ за допомогою посилання.

Придатні дозування сполуки або її фармацевтично прийнятої солі, як описано в цьому документі, можуть бути визначені шляхом порівняння їх активності *in vitro* та *in vivo* на моделях тварин. Способи екстраполяції ефективних доз для мишей та інших тварин на людину відомі в рівні техніки; наприклад, див. патент США № US 4938949, який повністю включений за допомогою посилання.

Ілюстративні приклади

Загальні способи

Хроматографію на силікагелі проводили з використанням силікагелю 20-40 мкм (розмір частинок), 250-400 меш або 400-632 меш, використовуючи або Teledyne ISCO Combiflash RF, або Grace Reveleris X2 з системами очищення ELSD.

Аналітична ВЕРХ

Кислотна ВЕРХ: проводили на приладі Shimadzu 20A з колонкою Ultimate C18 колонка 3,0 × 50 мм, 3 мкм колонка, елюювали 2,75 мл/4 л ТФО у воді (розчинник А) і 2,5 мл/4 л ТФО в ацетонітрилі (розчинник В) такими способами:

Спосіб А: використовували наступний градієнт елюювання 0 % - 60 % (розчинник В) протягом 6 хвилин і витримували при 60 % протягом 2 хвилин при швидкості потоку 1,2 мл/хв. Довжина хвилі: УФ 220 нм, 215 нм і 254 нм.

Спосіб В: використовували наступний градієнт елюювання 10 % - 80 % (розчинник В) протягом 6 хвилин і витримували при 60 % протягом 2 хвилин при швидкості потоку 1,2 мл/хв. Довжина хвилі: УФ 220 нм, 215 нм і 254 нм.

Спосіб С: використовували наступний градієнт елюювання 30 % - 90 % (розчинник В) протягом 6 хвилин і витримували при 60 % протягом 2 хвилин при швидкості потоку 1,2 мл/хв. Довжина хвилі: УФ 220 нм, 215 нм і 254 нм.

Основна ВЕРХ: проводили на приладі Shimadzu 20A з колонкою Xbrige Shield RP-18, 5 мкм, 2,1×50 мм, елюювали 2 мл/4 л NH₃H₂O у воді (розчинник А) і ацетонітрилі (розчинник В) такими способами:

Спосіб D: використовували наступний градієнт елюювання 0 % - 60 % (розчинник В) протягом 4,0 хвилин і витримували при 60 % протягом 2 хвилин при швидкості потоку 1,2 мл/хв.

Спосіб Е: використовували наступний градієнт елюювання 10 % - 80 % (розчинник В) протягом 4,0 хвилин і витримували при 60 % протягом 2 хвилин при швидкості потоку 1,2 мл/хв.

Спосіб F: використовували наступний градієнт елюювання 30 % - 90 % (розчинник В) протягом 4,0 хвилин і витримували при 60 % протягом 2 хвилин при швидкості потоку 1,2 мл/хв.

Аналітична PX-MC

Кислотна PX-MC: проводили на системі BEPX/МСД Agilent серії 1100 с DAD\ELSD, мас-спектрометрі Agilent LC\MSD VL (G1956A) SL (G1956B), системі PX/МСД Agilent серії 1200 с DAD\ELSD, мас-спектрометрі Agilent LC\MSD SL (G6130A) SL (G6140A), Shimadza серії 2010 Shimadza серії 2020 або Waters Acquity UPLC BEH. (МС-іонізація: IEP) прилад, обладнаний колонкою C18 (2,1 мм × 30 мм, 3,0 мм або 2,1 мм × 50 мм, C18, 1,7 мкм), елюювали 1,5 мл/4 л ТФО в воді (розчинник А) і 0,75 мл/4 л ТФО в ацетонітрилі (розчинник В) або картриджем Zorbax SB-C18 1,8 мкм 4,6×15 мм Rapid Resolution з розчинником А - ацетонітрил, 0,1 % мурашиної кислоти, розчинник В - вода (0,1 % мурашиної кислоти), використовуючи такі способи:

1,5-хвилинні способи:

Загальний спосіб: використовували наступний градієнт елюювання 5 % - 95 % (розчинник В) протягом 0,7 хвилин і витримували при 95 % протягом 0,4 хвилини при швидкості потоку 1,5 мл/хвилину. Довжина хвилі: УФ 220 нм і 254 нм.

2-хвилинні способи:

Спосіб А: використовували наступний градієнт елюювання 0 % - 60 % (розчинник В) протягом 0,9 хвилин і витримували при 60 % протягом 0,6 хвилин при швидкості потоку 1,2 мл/хвилину. Довжина хвилі: УФ 220 нм і 254 нм.

Спосіб В: використовували наступний градієнт елюювання 10 % - 80 % (розчинник В) протягом 0,9 хвилин і витримували при 60 % протягом 0,6 хвилин при швидкості потоку 1,2 мл/хвилину. Довжина хвилі: УФ 220 нм і 254 нм.

Спосіб С: використовували наступний градієнт елюювання 30 % - 90 % (розчинник В) протягом 0,9 хвилин і витримували при 60 % протягом 0,6 хвилин при швидкості потоку 1,2 мл/хвилину. Довжина хвилі: УФ 220 нм і 254 нм.

3,5-хвилинний спосіб:

Вихідні умови: розчинник А-95 %: розчинник В-5%; утримували в початковому стані від 0,0-0,1 хв; Лінійний перехід до розчинника А-5 %: розчинник В-95 % в інтервалі 0,1-3,25 хв; витримували при розчиннику А-5 %: розчиннику В-95 % між 3,25-3,5 хв. Діодна матриця/МС виявлення.

4-хвилинні способи:

Спосіб А: використовували наступний градієнт елюювання 0 % - 60 % (розчинник В) протягом 3 хвилин і витримували при 60 % протягом 0,5 хвилин при швидкості потоку 0,8 мл/хвилину. Довжина хвилі: УФ 220 нм і 254 нм.

Спосіб В: використовували наступний градієнт елюювання 10 % - 80 % (розчинник В) протягом 3 хвилин і витримували при 60 % протягом 0,5 хвилин при швидкості потоку 0,8 мл/хвилину. Довжина хвилі: УФ 220 нм і 254 нм.

Спосіб С: використовували наступний градієнт елюювання 30 % - 90 % (розчинник В) протягом 3 хвилин і витримували при 60 % протягом 0,5 хвилин при швидкості потоку 0,8 мл/хвилину. Довжина хвилі: УФ 220 нм і 254 нм.

7-хвилинні способи:

Спосіб А: використовували наступний градієнт елюювання 0 % - 60 % (розчинник В) протягом 6 хвилин і витримували при 60 % протягом 0,5 хвилин при швидкості потоку 0,8 мл/хвилину. Довжина хвилі: УФ 220 нм і 254 нм.

Спосіб В: використовували наступний градієнт елюювання 10 % - 80 % (розчинник В) протягом 6 хвилин і витримували при 60 % протягом 0,5 хвилин при швидкості потоку 0,8 мл/хвилину. Довжина хвилі: УФ 220 нм і 254 нм.

Спосіб С: використовували наступний градієнт елюювання 30 % - 900 % (розчинник В) протягом 6 хвилин і витримували при 60 % протягом 0,5 хвилин при швидкості потоку 0,8 мл/хвилину. Довжина хвилі: УФ 220 нм і 254 нм.

Основна PX-MC: проводили на приладі Shimadza серії 2020 або Waters Acquity UPLC BEH (МС-іонізація: IEP), обладнаному XBridge Shield RP18, колонка 5 мкм (2,1 мм×30 мм, внутрішній діаметр 3,0 мм) або 2,1 мм × 50 мм, C18, 1,7 мкм колонка, елюювали 2 мл/4 л NH₃ • H₂O у воді (розчинник А) і ацетонітрилі (розчинник В), використовуючи такі способи:

3-хвилинні способи:

Спосіб А: використовували наступний градієнт елюювання 0 % - 60 % (розчинник В) протягом 2 хвилин і витримували при 60 % протягом 0,48 хвилин при швидкості потоку 1 мл/хвилину. Довжина хвилі: УФ 220 нм і 254 нм.

Спосіб В: використовували наступний градієнт елюювання 10 % - 80 % (розчинник В) протягом 2 хвилин і витримували при 60 % протягом 0,48 хвилин при швидкості потоку 1 мл/хвилину. Довжина хвилі: УФ 220 нм і 254 нм.

Спосіб С: використовували наступний градієнт елюювання 30 % - 90 % (розчинник В) протягом 2 хвилин і витримували при 60 % протягом 0,48 хвилин при швидкості потоку 1 мл/хвилину. Довжина хвилі: УФ 220 нм і 254 нм.

3,5-хвилинний спосіб:

Вихідні умови: розчинник А-95 %: розчинник В-5%; утримували в початковому стані від 0,0-0,1 хв; Лінійний перехід до розчинника А-5 %: розчинник В-95 % в інтервалі 0,1-3,25 хв; витримували при розчиннику А-5 %: розчиннику В-95 % між 3,25-3,5 хв. Діодна матриця/МС виявлення.

7-хвилинні способи:

Спосіб А: використовували наступний градієнт елюювання 0 % - 60 % (розчинник В) протягом 6 хвилин і витримували при 60 % протягом 0,5 хвилин при швидкості потоку 0,8 мл/хвилину. Довжина хвилі: УФ 220 нм і 254 нм.

Спосіб В: використовували наступний градієнт елюювання 10 % - 80 % (розчинник В) протягом 6 хвилин і витримували при 60 % протягом 0,5 хвилин при швидкості потоку 0,8 мл/хвилину. Довжина хвилі: УФ 220 нм і 254 нм.

Спосіб С: використовували наступний градієнт елюювання 30 % - 90 % (розчинник В) протягом 6 хвилин і витримували при 60 % протягом 0,5 хвилин при швидкості потоку 0,8 мл/хвилину. Довжина хвилі: УФ 220 нм і 254 нм.

Аналітичне розділення НФХ

Прилад: аналітична колонка SFC Waters UPC2 (SFC-H). Колонка: ChiralCel OJ, внутрішній діаметр 150 × 4,6 мм, 3 мкм. Рухома фаза: А для CO₂ і В для етанолу (0,05 % DEA) Градієнт: В 40 %. Швидкість потоку: 2,5 мл/хв. Протитиск системи: 100 бар. Температура колонки: 35 °С. Довжина хвилі: 220 нм.

Препаративне очищення за допомогою ВЕРХ

Загальний спосіб: препаративну ВЕРХ виконували на Gilson UV/VIS-156 з УФ-детектуванням при 220/254 нм з автоматичним збором Gilson 281.

Кислотні умови: Використані дві системи класифікації кислот: хлороводнева кислота і мурашина кислота.

Спосіб А: Хлороводнева кислота: YMC-Actus Triart C18 150 × 30 мм × 5 мкм, в градієнті використовували 0-100 % ацетонітрил із водою і відповідною кислотою (0,05 % HCl).

Спосіб В: Мурашина кислота: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 мм × 4 мкм, в градієнті використовували 0-100 % ацетонітрил із водою і відповідною кислотою (0,225 % мурашиної кислоти), форму градієнта оптимізували для індивідуального розділення.

Нейтральні умови: Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм, використовували градієнт 0-100 % (вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN), форму градієнта оптимізували для індивідуального розділення.

Основні умови: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 × 30 × 10 мкм, в градієнті використовували 0-100 % вода (0,04 % NH₃H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ацетонітрил, форму градієнта оптимізували для індивідуального розділення.

Препаративне очищення за допомогою ВЕРХ-МС

Використовувані колонки:

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

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

Градієнтний профіль: 12 хв. прогін: вихідні умови: А-95 %: В-5%; утримання в початковому стані від 0,0-0,5 хв; лінійна зміна від А-5 % до змінної В- % (типовий діапазон від В-40 % до В-75 %) між 0,5-7,5 хв; лінійне зростання від В- % до В-95 % за 7,5-8,0 хв; утримували на рівні А-5 %: В-95 % між 8,0-10,0 хв; кінець виявлення DAD/MS; лінійне уповільнення до вихідних умов між 10,0-10,5 хв і утримання на початковому рівні протягом 1,5 хв.

Рухома фаза: Кислота: А: 0,1 % трифтороцтова кислота у воді (об/об.); Рухома фаза В: 0,1 % трифтороцтова кислота в ацетонітрилі (об/об). Основа: А: 0,1 % аміаку у воді (об/об); Рухома фаза В: 0,1 % аміаку в ацетонітрилі (об/об)

Попереднє очищення за допомогою НФХ

Прилад: препаративна SFC MG III (SFC-1). Колонка: ChiralCel OJ, внутрішній діаметр 250 × 30 мм, 5 мкм. Рухома фаза: А для CO₂ і В для етанолу (0,1 % NH₃H₂O). Градієнт: В 50 %. Швидкість потоку: 40 мл/хв. Протитиск системи: 100 бар. Температура колонки: 38 °С. Довжина хвилі: 220 нм. Час циклу: ~ 8 хв.

¹H ЯМР

Спектри ЯМР реєстрували на приладах 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 або Varian-400 MR. Хімічні зсуви виражали в мільйонних частках (м.ч.). Константи взаємодії (J) виражали в герцах (Гц). Типи розщеплення описують очевидну мультиплетність і позначаються як с (синглет), д (дублет), т (триплет), дд (подвійний дублет), дт (подвійний триплет), дк (подвійний квартет), м (мультиплет), шир. (широкий).

Нижченаведені загальні схеми реакцій 1-6 надають корисні подробиці для отримання сполук за цим винаходом. Необхідні проміжні сполуки в деяких випадках є у продажу або можуть бути отримані відповідно до описаних у літературі процедур. Ілюстративні схеми реакцій не обмежуються перерахованими сполуками або будь-якими конкретними замісниками. Мічення замісника (тобто, групи R), що використовується в ілюстративних цілях, як показано на схемах реакцій, не обов'язково

Схема 1

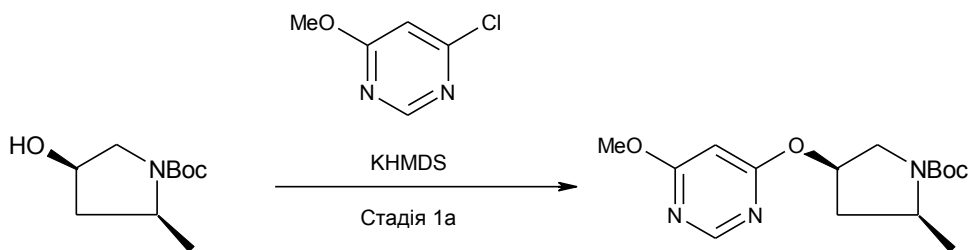
Ar-X
S_NAr
 Стадія 1a
 OR
Ar-X
Pd / Ліганд / Основа
 Стадія 1b

 III
 IV

[illegible]

Загальні процедури

Проміжна сполука 1

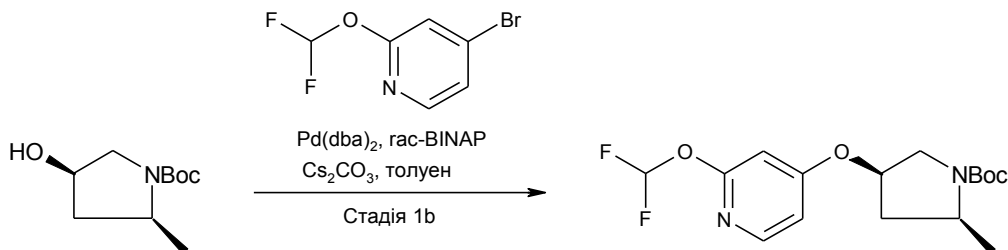


трет-бутил(2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-карбоксилат: До розчину трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату (5,00 г, 24,8 ммоль) і 4-хлор-6-метоксипіримідину (3,95 г, 27,3 ммоль) в ТГФ (125 мл) при 0 °С додавали розчин KHMDS (1,0 М в ТГФ, 27,3 мл) протягом 10 хвилин. Суміш підігрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 год. До суміші додавали 10 мл насиченого розчину NH_4Cl (водн.) і потім суміш концентрували *in vacuo*. Залишок розчиняли EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали над SiO_2 (0-70 % EtOAc/гептан) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (6,36 г, вихід 82 %). РХ-МС (ІЕР): $[\text{M}+\text{H}]$ 310. ^1H ЯМР: (500 МГц, CDCl_3) 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).

АБО

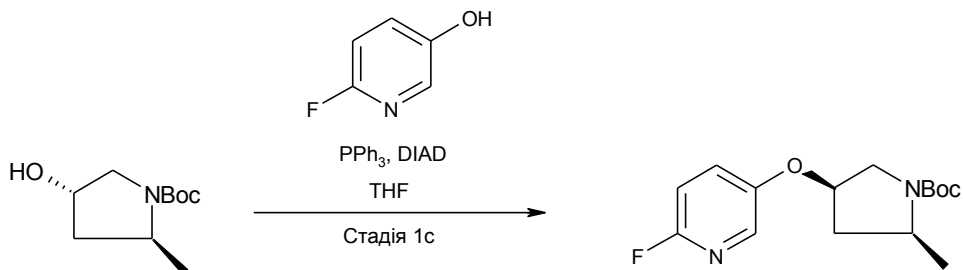
трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилат (150,00 г, 745,3 ммоль) додавали до перемішуваної суміші 60 % гідриду натрію (44,7 г, 1,12 моль) в ТГФ (800 мл) при кімнатній температурі. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 год. До киплячої зі зворотним холодильником суміші повільно по краплях додавали розчин 4-хлор-6-метоксипіримідину (107,7 г, 745,3 ммоль) в ТГФ (200 мл). Після 3 год кип'ятіння зі зворотним холодильником реакційну суміш охолоджували і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші, охолодженої на льодяній бані, повільно додавали розчин NH_4Cl (насич.) (300 мл). Шари розділяли і водний шар екстрагували за допомогою ТГФ (100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали порціями по 35 г на SiO_2 220 г (5 хв при 100 % гептані до 20 % EtOAc:EtOH (3:1) протягом 30 хв) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (125 г, вихід 54 %). РХ-МС (ІЕР): $[\text{M}+\text{H}]$ 310. ^1H ЯМР: (500 МГц, CDCl_3) 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).

Проміжна сполука 2



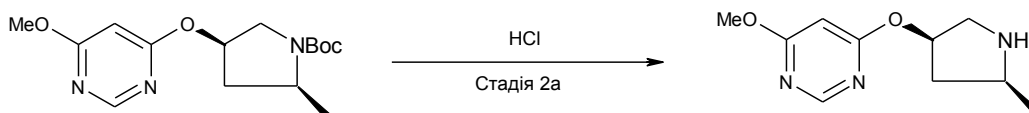
трет-бутил(2S,4R)-4-((2-(дифторметокси)піридин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-карбоксилат: суспензію трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату (0,30 г, 1,49 ммоль), 4-бром-2-(дифторметокси)піридину (0,33 г, 1,49 ммоль), $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (0,086 г, 0,15 ммоль), *rac*-BINAP (0,18 г, 0,298 ммоль) і Cs_2CO_3 (0,97 г, 2,98 ммоль) в толуені (3,75 мл) нагрівали до 120 °С і перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали насиченим розчином NH_4Cl (водн.), сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали над SiO_2 (0-100 % EtOAc/гептан) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,37 г, вихід 72 %). РХ-МС (ІЕР): $[\text{M}+\text{H}]$ 345.

Проміжна сполука 3



трет-бутил(2S,4R)-4-((6-фторпіридин-3-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-карбоксилат: До розчину 6-фторпіридин-3-олу (185 мг, 1,64 ммоль) і трет-бутил(2S,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (300 мг, 1,49 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) додавали DIAD (603 мг, 2,98 ммоль) і трифенілфосфін (782 мг, 2,98 ммоль). Суміш перемішували при 60 °С протягом 2 год. Розчинник видаляли і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюювали (петролейний етер/EtOAc = 3/1), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (92,0 мг, вихід 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).

Проміжна сполука 4
Отримання 1



4-метокси-6-(((3R,5S)-5-метилпіролідін-3-іл)окси)піримідин гідрохлорид: ацетилхлоридом (14,1 мл, 197 ммоль) додавали по краплях протягом 10 хвилин до MeOH (100 мл) при температурі 0 °С і суміш перемішували ще 20 хвилин. До безводного розчину HCl при температурі 0 °С додавали розчин трет-бутил(2S,4R)-4-((6-метилпіролідін-4-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (6,09 г, 19,69 ммоль) в MeOH (30 мл) по краплях. Отриману суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували ще 2 год. Суміш концентрували in vacuo з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (4,84 г, вихід 99 %). РХ-МС (ІЕР): [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).

Отримання 2



4-метокси-6-(((3R,5S)-5-метилпіролідін-3-іл)окси)піримідин трифторацетат:

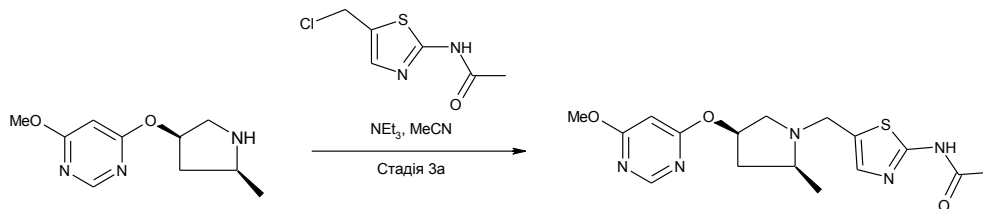
До розчину трет-бутил(2S,4R)-4-(6-метоксипіримідин-4-іл)окси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (868 мг, 2,81 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) додавали ТФО (2,15 мл, 28,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували і випарювали спільно з EtOAc з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,65 г, містить ~ 3 екв. ТФО). РХ-МС (ІЕР): [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).

АБО

ТФО (230 г, 2,02 моль, 154,4 мл) повільно додавали до розчину трет-бутил(2S, 4R)-4-(6-метоксипіримідин-4-іл)окси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (61,7 г, 199,5 ммоль) в ДХМ (154 мл), охолодженому на льодяній бані. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Через 2 години суміш концентрували in vacuo. Залишок розводили водою (80 мл) і охолоджували суміш на льодяній бані. До суміші по краплях додавали 50 % водний розчин NaOH (~ 20 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче 30 °С, поки суміш доводили до кінцевої рН ~ 11. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ, сушили над NaSO₄, фільтрували і концентрували in vacuo з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (45 г, вихід 100 %). РХ-МС (ІЕР): [M+H]⁺ 210. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (с, 1H), 6,04 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 5,47 (дтд, J = 6,8, 3,4, 3,4, 1,6 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,24 - 3,32 (м, 2 H), 3,14 (дд,

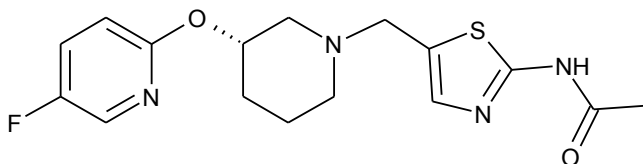
J = 13,0, 5,3 Гц, 1H), 2,47 (дт, J = 14,2, 7,2 Гц, 1H), 1,50-1,61 (м, 1H), 1,32 (д, J = 6,4 Гц, 4H).

Приклад 1-1



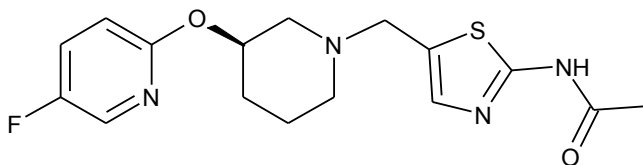
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:
До суспензії 4-метокси-6-(((3R,5S)-5-метилпіролідин-3-іл)окси)піримідину гідрохлориду (9,26 г, 37,7 ммоль) і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду (7,55 г, 39,6 ммоль) в ацетонітрилі (95,0 мл) додавали триетиламін (11,4 г, 113,1 ммоль) і суміш нагрівали до 55 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, суміш фільтрували через целіт і концентрували in vacuo. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали насиченим розчином NH₄C (водн.). Водний шар знову екстрагували за допомогою EtOAc і об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали над SiO₂ (10-70 % EtOAc: етанол (3:1 об/об)/гептан) з отриманням пінистого білого залишку. Речовину розчиняли в теплому метанолі і при охолодженні випадав твердий осад. Тверду речовину фільтрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (4,32 г, вихід 31 %). РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-2



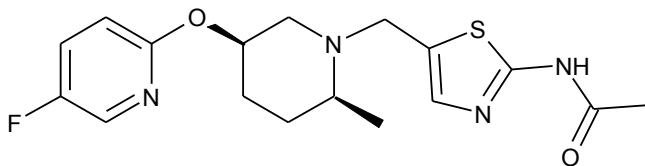
(S)-N-(5-(((3-((5-фторпіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(S)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату, 2,5-дифторпіридину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 351. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,55 (с, 1H), 7,93 (д, J = 3,05 Гц, 1H), 7,30 (ддд, 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).

Приклад 1-3



(R)-N-(5-(((3-((5-фторпіридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(R)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату, 2,5-дифторпіридину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

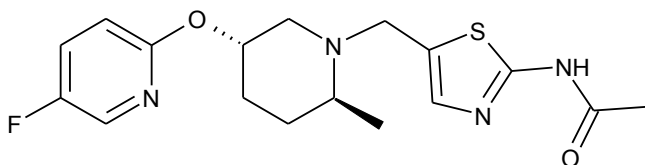
Приклад 1-4



N-(5-(((2S,5R)-5-((5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:

Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил (2S,5R)-5-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату, 2,5-дифторпіридину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

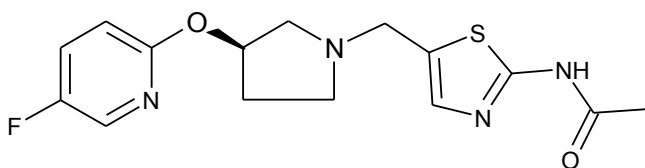
Приклад 1-5



N-(5-(((2S,5S)-5-((5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:

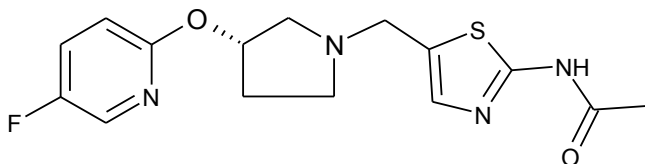
Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил (2S,5S)-5-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату, 2,5-дифторпіридину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 365. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,15 (шир. с, 1H), 7,93 (д, J = 3,66 Гц, 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).

Приклад 1-6



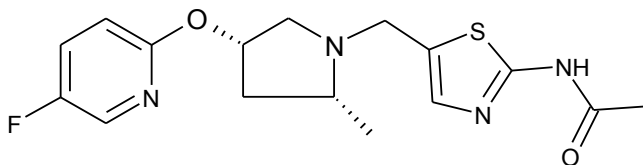
(R)-N-(5-((3-((5-фторпіридин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил (R)-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату, 2,5-дифторпіридину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 337. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,66 (с, 1H), 7,93 (д, J = 3,05 Гц, 1H), 7,30 (ддд, J = 3,05, 7,63, 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).

Приклад 1-7



(S)-N-(5-((3-((5-фторпіридин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил (S)-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату, 2,5-дифторпіридину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

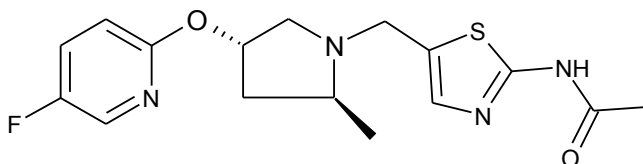
Приклад 1-8



N-(5-(((2R,4S)-4-((5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:

Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил (2R,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2,5-дифторпіридину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [М+Н] 351. ¹Н ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,57 (шир. с, 1Н), 7,92 (д, J = 3,05 Гц, 1Н), 7,27-7,33 (м, 1Н), 7,22 (с, 1Н), 6,71 (дд, J = 3,66, 9,16 Гц, 1Н), 5,22-5,29 (м, 1Н), 4,13 (д, J = 14,65 Гц, 1Н), 3,60 (д, J = 14,04 Гц, 1Н), 3,14 (д, J = 10,99 Гц, 1Н), 2,61 (дд, J = 6,41, 11,29 Гц, 1Н), 2,47-2,57 (м, 2Н), 2,30 (с, 3Н), 1,63-1,72 (м, 1Н), 1,26 (д, J = 6,10 Гц, 3Н).

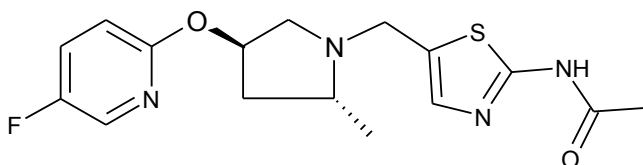
Приклад 1-9



N-(5-(((2S,4S)-4-((5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:

Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил (2S,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2,5-дифторпіридину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [М+Н] 351. ¹Н ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,04 (шир. с, 1Н), 7,93 (д, J = 3,05 Гц, 1Н), 7,27-7,34 (м, 1Н), 7,20 (с, 1Н), 6,63 (дд, J = 3,66, 9,16 Гц, 1Н), 5,22-5,33 (м, 1Н), 4,11 (дд, J = 1,22, 14,04 Гц, 1Н), 3,55-3,67 (м, 2Н), 2,79-2,88 (м, 1Н), 2,40 (дд, J = 4,58, 10,68 Гц, 1Н), 2,31 (с, 3Н), 2,07 (ддд, J = 1,83, 6,26, 13,89 Гц, 1Н), 1,90 (ддд, J = 7,63, 9,92, 13,58 Гц, 1Н), 1,20 (д, J = 6,10 Гц, 3Н).

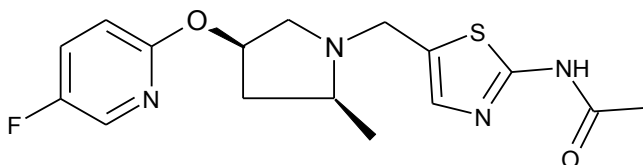
Приклад 1-10



N-(5-(((2R,4R)-4-((5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:

Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил (2R,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2,5-дифторпіридину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [М+Н] 351. ¹Н ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,14 (с, 1Н), 7,93 (д, J = 3,05 Гц, 1Н), 7,28-7,33 (м, 1Н), 7,20 (с, 1Н), 6,63 (дд, J = 3,66, 9,16 Гц, 1Н), 5,15-5,38 (м, 1Н), 4,02-4,25 (м, 1Н), 3,46-3,78 (м, 2Н), 2,73-3,08 (м, 1Н), 2,40 (дд, J = 4,27, 10,38 Гц, 1Н), 2,31 (с, 3Н), 2,03-2,11 (м, 1Н), 1,90 (м, 1Н), 1,20 (д, J = 6,10 Гц, 3Н).

Приклад 1-11

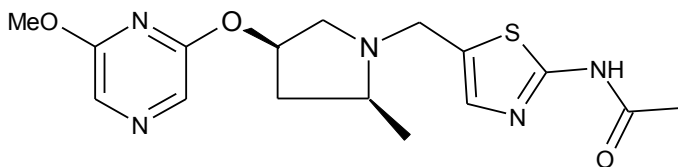


N-(5-(((2S,4R)-4-((5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:

Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2,5-дифторпіридину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): 351. ¹Н ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 12,07 (с, 1Н), 7,92 (д, J = 3,05 Гц, 1Н), 7,27-7,33 (м, 1Н), 7,22 (с, 1Н), 6,71 (дд, J = 3,66, 9,16 Гц, 1Н), 5,23-5,28 (м, 1Н), 4,06-4,18 (м, 1Н), 3,59 (д, J = 14,65 Гц, 1Н), 3,14 (д, J = 10,99 Гц, 1Н), 2,61 (дд, J = 6,41, 11,29 Гц, 1Н), 2,48-2,56 (м, 2Н), 2,31 (с, 3Н),

1,65-1,73 (м, 1H), 1,26 (д, J = 5,49 Гц, 3H).

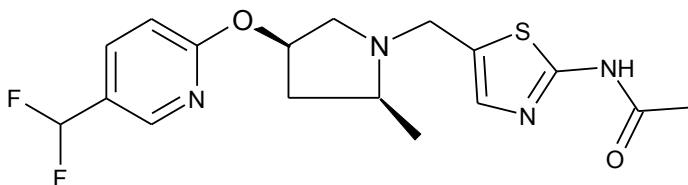
Приклад 1-12



N-(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіразин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:

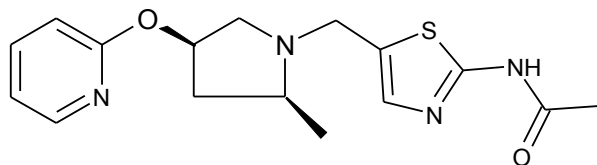
Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-хлор-6-метоксипіразину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,68 (шир. с, 1H), 7,78 (с, 1H), 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).

Приклад 1-13



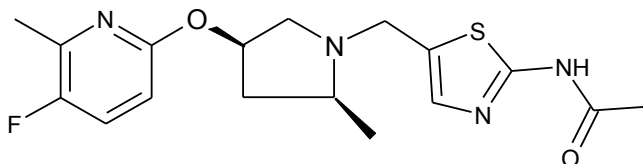
N-(5-(((2S,4R)-4-((5-(дифторметил)піридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-хлор-5-(дифторметил)піридину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-14



N-(5-(((2S,4R)-2-метил-4-(піридин-2-ілокси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-фторпіридину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

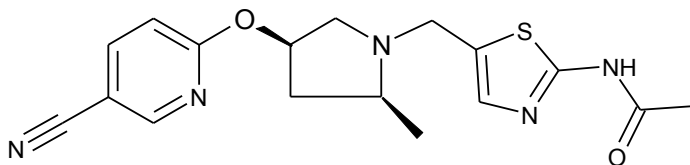
Приклад 1-15



N-(5-(((2S,4R)-4-((5-фтор-6-метилпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 6-хлор-3-фтор-2-метилпіридину і N-[5-

(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

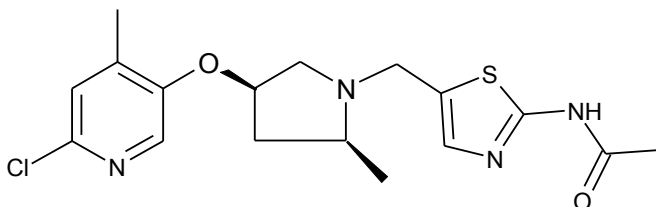
Приклад 1-16



N-(5-(((2S,4R)-4-((5-ціанопіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:

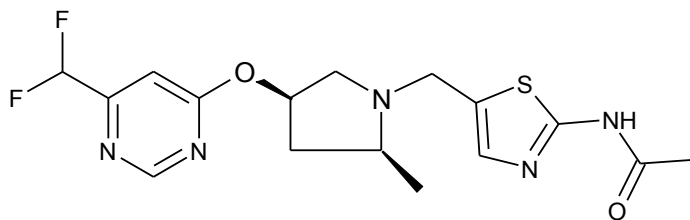
Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 6-фторнікотинонітрилу і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 358. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,82 (шир. с, 1H), 8,42 (д, J = 2,44 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).

Приклад 1-17



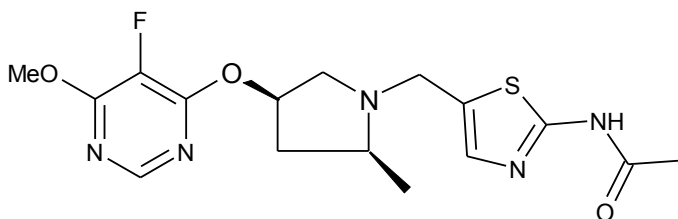
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлор-4-метилпіридин-3-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-хлор-5-фтор-4-метилпіридин і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-18



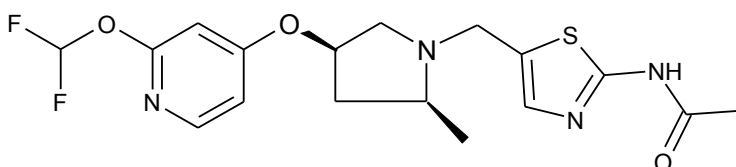
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-(дифторметил)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-(дифторметил)піримідину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-19



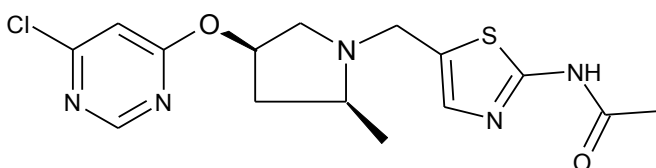
N-(5-(((2S,4R)-4-((5-фтор-6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-5-фтор-6-метоксипіримідину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 382. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) 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).

Приклад 1-20



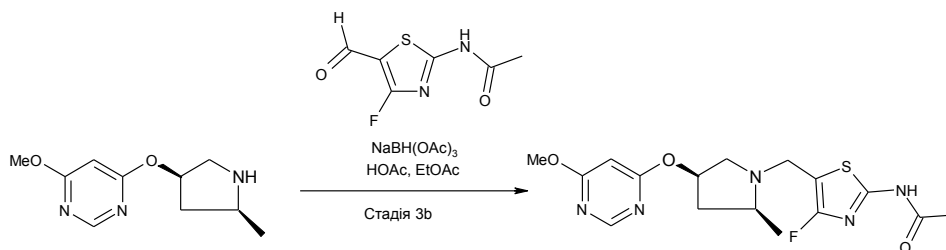
N-(5-(((2S,4R)-4-((2-(диформетокси)піридин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-бром-2-(диформетокси)піридину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 399. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) 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).

Приклад 1-21



N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2,4-дихлорпіридину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 368. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) 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).

Приклад 1-22



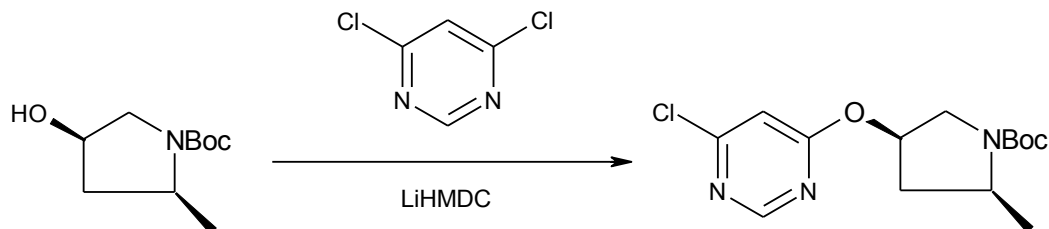
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: До суміші неочищеного 4-метокси-6-[(3R,5S)-5-метилпіролідин-3-іл]оксипіримідин трифторацетату (1,65 г, 2,81 ммоль; проміжна сполука 3, отримання 2) і N-(4-фтор-5-формілтіазол-2-іл)ацетамід (429 мг, 2,28 ммоль, отриманий відповідно до описаних у літературі процедурами в

WO2018/140299A1) в EtOAc (20 мл) додавали N,N-диізопропілетиламін (1,19 мл, 6,84 ммоль). Суміш нагрівали при 50 °С протягом 5 хвилин і потім охолоджували до кімнатної температури. До суміші додавали триацетоксиборгідрид натрію (1,45 г, 6,84 ммоль). Суміш нагрівали до 50 °С протягом 1 години і потім охолоджували до кімнатної температури. До суміші додавали насичений розчин NaHCO₃ (водн.) і EtOAc. Водний шар видаляли і назад екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок розтирали з сумішшю гептан/EtOAc, отримуючи тверду речовину рожевого кольору (329 мг). Маточний розчин концентрували in vacuo і залишок очищали над SiO₂ (50 % EtOAc/гептан) з отриманням твердої речовини жовтого кольору (98 мг). Тверду речовину (427 мг) розчиняли в MeOH (30 мл) і обробляли деревним вугіллям. Суспензію фільтрували через целіт і елюент концентрували in vacuo з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (402 мг, вихід 46 %). PX-МС (IEP): [M+H]⁺ 382. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) 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).

АБО

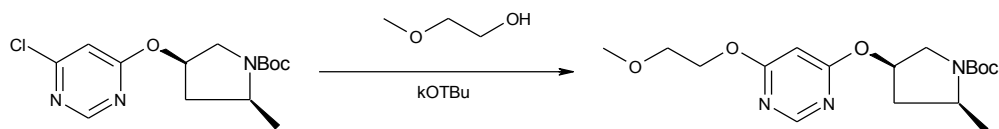
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Триацетоксиборгідрид натрію (100,3 г, 473,1 ммоль) додавали до суміші 4-метокси-6-[[3R,5S)-5-метилпіролідин-3-іл]оксипіримідину (33 г, 158 ммоль) і оцтової кислоти (18,9 г, 315 ммоль, 18,0 мл) в EtOAc (743 мл) при 40 °С. Через 5 хвилин до суміші додавали N-(4-фтор-5-формілітіазол-2-іл)ацетамід (30,7 г, 163 ммоль). Через 2 години при 40 °С суміш охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. До реакційної суміші повільно додавали розчин 1 н HCl (315 мл). Водний шар відокремлювали і органічний шар додатково екстрагували 1 н HCl (150 мл). Об'єднані шари HCl обробляли 50 % NaOH до кінцевого значення pH ~ 11 при охолодженні на льодяній бані. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ та органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок розтирали з MeOH, отримуючи тверду речовину рожевого кольору. Тверду речовину очищали двома порціями над SiO₂ (220 г, 20% → 60 % гептан/(3:1 EtOAc:EtOH, 2 % NH₄OH) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (29 г, вихід 48 %). PX-МС (IEP): [M+H]⁺ 382. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 11,16 (шир. с, 1 H), 8,36-8,41 (м, 1H), 6,04-6,08 (м, 1H), 5,28-5,39 (м, 1H), 3,98 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,89-3,94 (м, 3H), 3,64 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,16 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 2,65 (дд, J = 11,1, 6,1 Гц, 1H), 2,48-2,57 (м, 2H), 2,29-2,34 (м, 3H), 1,60-1,72 (м, 2H), 1,20-1,29 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР: (471 МГц, CDCl₃) δ - 116 (с, 1F).

Проміжна сполука 5



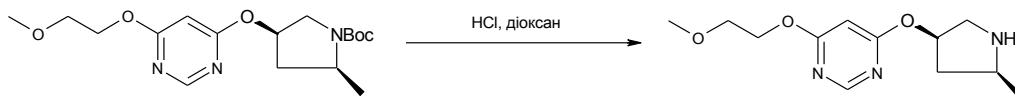
Трет-бутил-бутил (2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-карбоксилат: У круглодонну колбу об'ємом 1 л завантажували трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилат (40 г, 198,75 ммоль) в ТГФ (100 мл), додавали розчин LiHMDS (1 М, 198,75 мл) при кімнатній температурі і суміш нагрівали до 60 °С, і перемішували 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, додавали 4,6-дихлорпіримідин (29,61 г, 198,75 ммоль) і перемішували протягом 2 годин при 60 °С, а потім при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш гасили NH₄Cl (насич.) при кімнатній температурі, розбавляли EtOAc і розділяли шари. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (2X), об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок адсорбувати на діоксиді кремнію і очищали за допомогою наступного градієнта EtOAc/гептан (0 → 20 → 100 %) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (35,5 г, 113,3 ммоль, вихід 57 %). PX-МС (IEP): [M+H]⁺ 313,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) 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).

Проміжна сполука 6



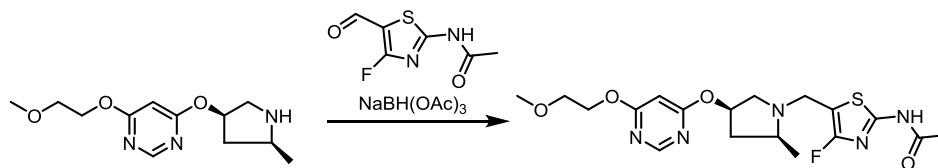
трет-бутил(2S,4R)-4-((6-(2-метоксиетокси)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-карбоксилат: У круглодонну колбу об'ємом 500 мл завантажували 2-метоксиетанол (6,32 г, 83,08 ммоль, 6,52 мл) в ТГФ (200 мл), додавали трет-бутоксид калію (9,32 г, 83,08 ммоль) при кімнатній температурі і суміш перемішували протягом 30 хвилин при 60 °С. Суміш охолоджували до 0 °С і додавали трет-бутил(2S,4R)-4-(6-хлорпіримідин-4-іл)окси-2-метилпіролідин-1-карбоксилат (23,70 г, 75,53 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш гасили водою, після чого додавали EtOAc і сольовий розчин. Шари розділяли і водний шар екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали над силікагелем з градієнтом EtOAc/гептан (0 → 50 %) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (16,5 г, 46,7 ммоль, вихід 62 %). РХ-МС (ІЕР): [M+H] 354,2. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) 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).

Проміжна сполука 7



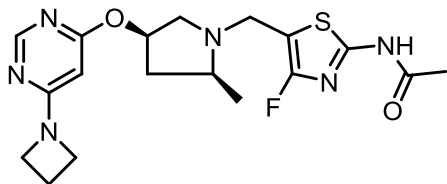
4-(2-метоксиетокси)-6-(((3R,5S)-5-метилпіролідин-3-іл)окси)піримідин: У круглодонну колбу об'ємом 2 л завантажували трет-бутил (2S,4R)-4-[6-(2-метоксиетокси)піримідин-4-іл]окси-2-метилпіролідин-1-карбоксилат (28,58 г, 80,87 ммоль) в ДХМ і охолоджували до 0 °С. Потім додавали розчин хлороводню (4 М в діоксані, 202,18 мл). Після завершення реакції суміш концентрували, розбавляли водою і доводили рН ~ 11 за допомогою 50 % NaOH. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (19,21 г, 75,84 ммоль, вихід 93 %). РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-23



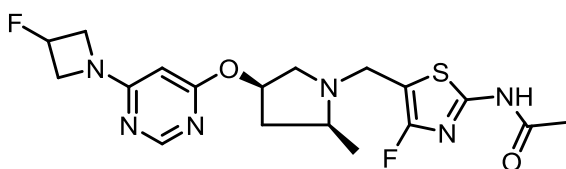
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-(2-метоксиетокси)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Триацетоксиборгідрид натрію (48,22 г, 227,52 ммоль) додавали до суміші 4-(2-метоксиетокси)-6-[(3R,5S)-5-метилпіролідин-3-іл]оксипіримідину (19,21 г, 75,84 ммоль) і оцтової кислоти (9,11 г, 151,68 ммоль, 8,7 мл) в EtOAc (321,48 г, 3,65 моль, 357 мл) при температурі 40 °С. Через 5 хвилин до суміші додавали N-(4-фтор-5-формілітіазол-2-іл)ацетамід (14,70 г, 78,12 ммоль) при температурі 40 °С. Через 30 хв реакційна суміш ставала рожевого кольору. Через 2 години при 40 °С реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали 1М HCl (~50 мл до припинення виділення бульбашок), щоб погасити реакцію. Відокремлювали водний шар від органічного і екстрагували органічні шари за допомогою ~ 75 мл 1 М HCl. Збирали водний шар і доводили рН до ~ 11-12 за допомогою 50 % NaOH (~ 75 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc, сушили органічні шари над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали над силікагелем градієнтом гептан/[EtOAc/EtOH (3:1)] мас./1 % TEA (0 → 50 → 100 %) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (25 г, 58,76 ммоль, вихід 77 %). РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-24



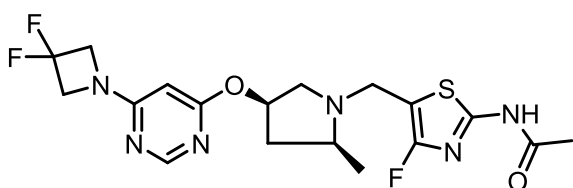
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-(азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно прикладу 1-23 з третбутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4,6-дихлорпіримідину, азетидину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-25



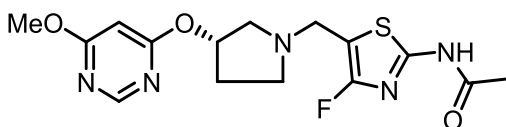
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-(3-фторацетидин-1-іл)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно прикладу 1-23 з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4,6-дихлорпіримідину, 3-фторацетидину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 425. ¹H ЯМР: (500 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).

Приклад 1-26



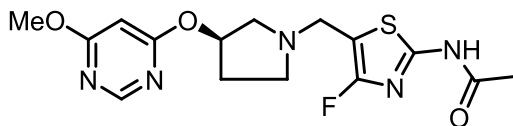
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-(3,3-дифторацетидин-1-іл)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно прикладу 1-23 з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4,6-дихлорпіримідину, 3,3-дифторацетидину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 443,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-27



(S)-N-(4-фтор-5-((3-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил(S)-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 368. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

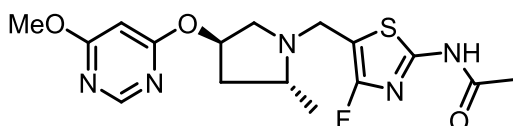
Приклад 1-28



(R)-N-(4-фтор-5-((3-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:

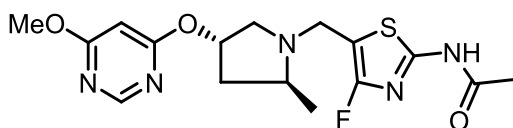
Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (R)-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(4-фтор-5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 368. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,36 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,46-5,42 (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).

Приклад 1-29



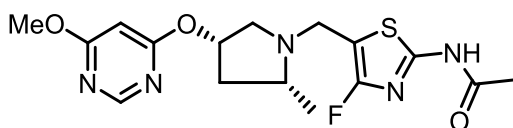
N-(4-фтор-5-(((2R,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2R,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(4-фтор-5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-30



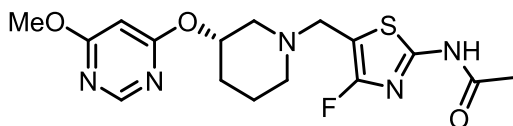
N-(4-фтор-5-(((2S,4S)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з піразин-трет-бутил(2S,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(4-фтор-5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 382. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-31



N-(4-фтор-5-(((2R,4S)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2R,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(4-фтор-5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 382. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

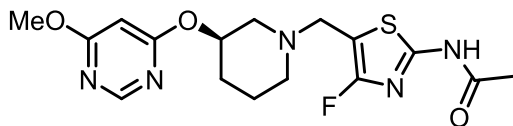
Приклад 1-32



(S)-N-(4-фтор-5-((3-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)піперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:

Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (S)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 382. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

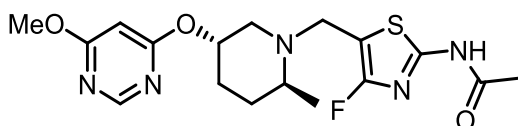
Приклад 1-33



(R)-N-(4-фтор-5-((3-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)піперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:

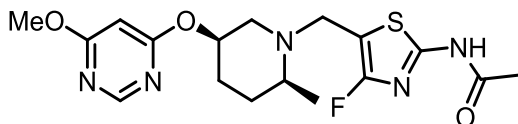
Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (R)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 382. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,33 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,16-5,12 (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).

Приклад 1-34



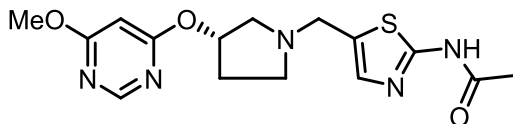
N-(4-фтор-5-(((2S,5S)-5-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,5S)-5-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 396. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-35



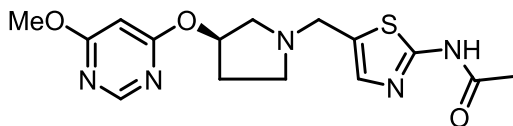
N-(4-фтор-5-(((2S,5R)-5-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,5R)-5-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-хлорметил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-36



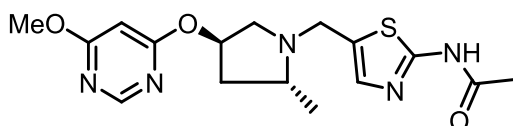
(S)-N-(5-((3-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (S)-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 350. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-37



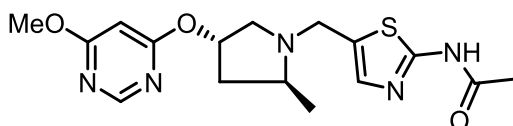
(R)-N-(5-((3-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (R)-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 350. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-38



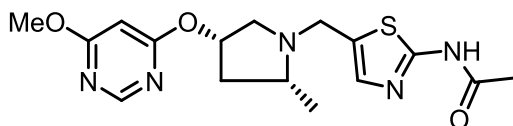
N-(5-(((2R,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил(2R,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-39



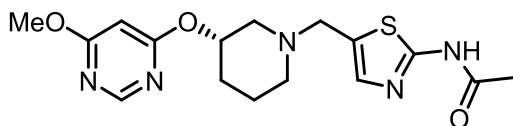
N-(5-(((2S,4S)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-40



N-(5-(((2R,4S)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2R,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

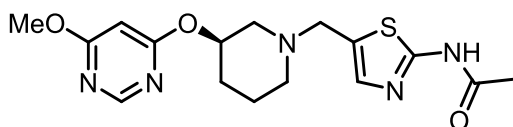
Приклад 1-41



(S)-N-(5-((3-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)піперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в

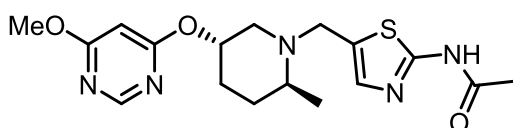
заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (S)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,17 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,05 (шир. с, 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).

Приклад 1-42



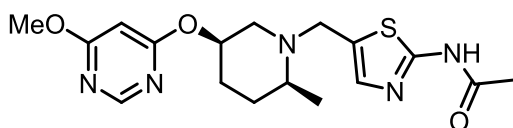
(R)-N-(5-((3-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)піперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (R)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-43



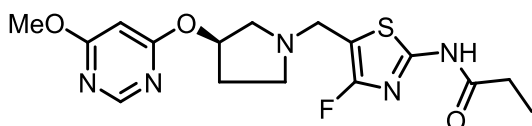
N-(5-(((2S,5S)-5-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,5S)-5-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 378. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-44



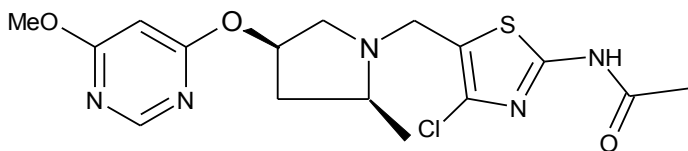
N-(5-(((2S,5R)-5-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,5R)-5-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-хлорметил)тіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-45



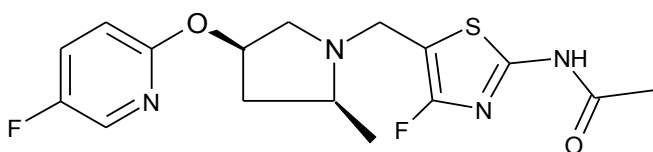
(R)-N-(4-фтор-5-((3-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)пропіонамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (R)-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)пропіонамід. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 382. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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 (q, 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).

Приклад 1-46



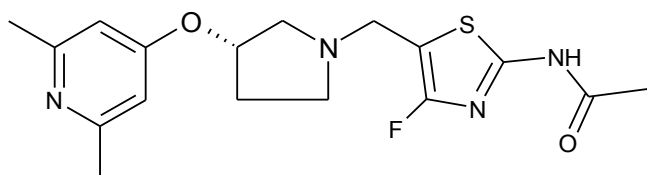
N-(4-хлор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-2-метоксипіримідину і N-(4-хлор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 398. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-47



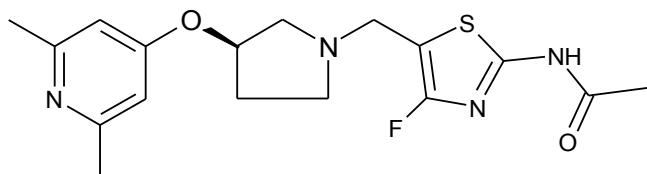
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2,5-дифторпіримідину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 369. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-48



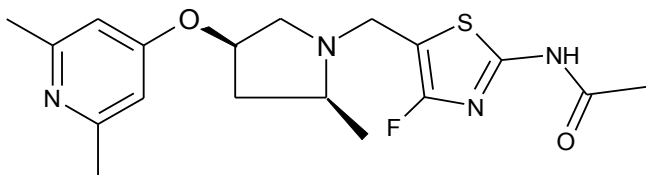
(S)-N-(5-((3-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 4-хлор-2,6-диметилпіридину, трет-бутил (S)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 365,0. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) 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.

Приклад 1-49



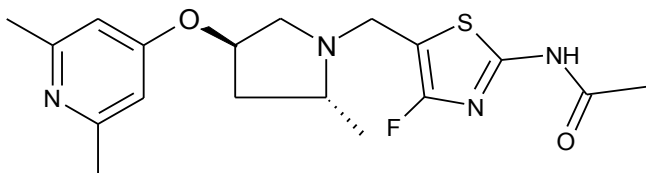
(R)-N-(5-((3-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 4-хлор-2,6-диметилпіридину, трет-бутил (R)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-50



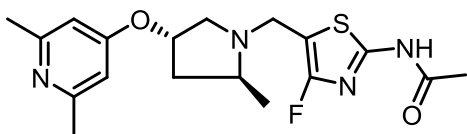
N-(5-(((2S,4R)-4-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 4-хлор-2,6-диметилпіридину, трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, N-(4-фтор-5-формілітіазол-2-іл)ацетаміду. PX-MC (IEP): [M+H] 379,1. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) 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).

Приклад 1-51



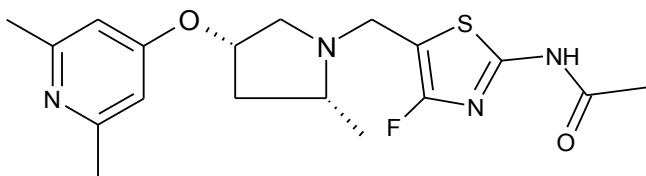
N-(5-(((2R,4R)-4-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 4-хлор-2,6-диметилпіридину, трет-бутил (2R,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілітіазол-2-іл)ацетаміду. PX-MC (IEP): [M+H] 379,0. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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).

Приклад 1-52



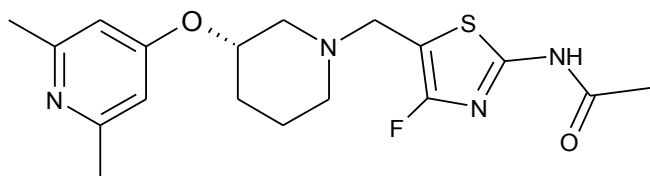
N-(5-(((2S,4S)-4-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-бром-2,6-диметилпіридину і N-(4-фтор-5-формілітіазол-2-іл)ацетаміду. PX-MC (IEP): [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).

Приклад 1-53



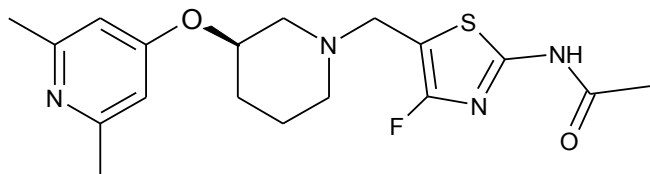
N-(5-(((2R,4S)-4-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 2,6-диметилпіридин-4-олу, трет-бутил (2R,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату і N-(5-формілітіазол-2-іл)ацетаміду. PX-MC (IEP): [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).

Приклад 1-54



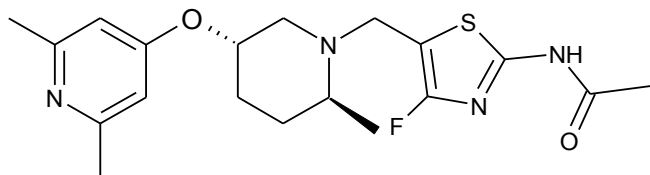
(S)-N-(5-((3-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)піперидин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід:
Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 4-хлор-2,6-диметилпіридину, трет-бутил (S)-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілітіазол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (ІЕР): [M+H] 379,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-55



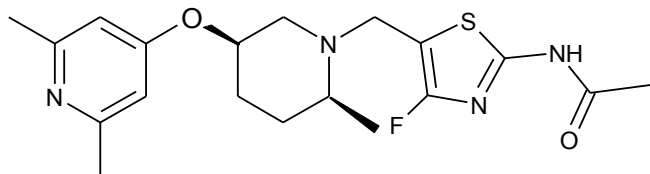
(R)-N-(5-((3-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)піперидин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід:
Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 4-хлор-2,6-диметилпіридину, трет-бутил (R)-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілітіазол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-56



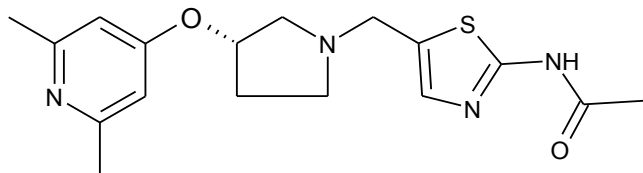
N-(5-(((2S,5S)-5-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)-2-метилпіперидин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 4-хлор-2,6-диметилпіридину, трет-бутил (2S,5S)-5-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілітіазол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (ІЕР): [M+H] 393,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-57



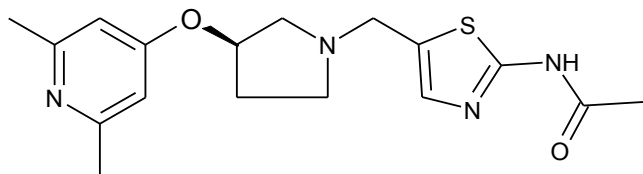
N-(5-(((2S,5R)-5-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)-2-метилпіперидин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 2,6-диметилпіридин-4-олу, трет-бутил(2S,5S)-5-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату, N-(4-фтор-5-формілітіазол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (ІЕР): [M+H] 393,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-58



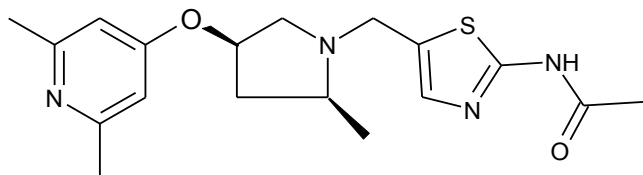
(S)-N-(5-((3-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)піролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід. Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, 34-хлор-2,6-диметилпіридину, трет-бутил (S)-3-гідроксипіролідін-1-карбоксилату і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (IEP): [M+H] 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).

Приклад 1-59



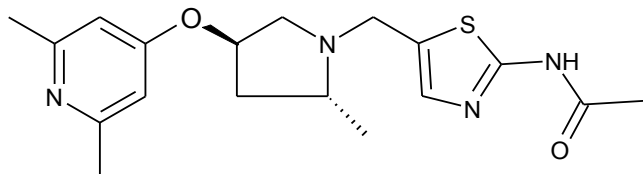
(R)-N-(5-((3-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)піролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, 34-хлор-2,6-диметилпіридину, трет-бутил (R)-3-гідроксипіролідін-1-карбоксилату і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (IEP): [M+H] 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).

Приклад 1-60



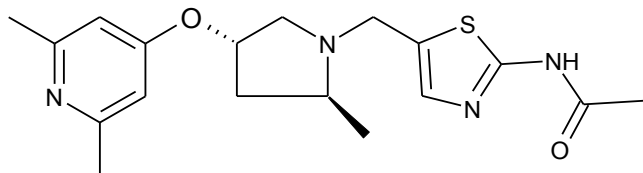
N-(5-(((2S,4R)-4-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 4-бром-2,6-диметилпіридину, трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату і N-(5-(хлорметил)тіазол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (IEP): [M+H] 361. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-61



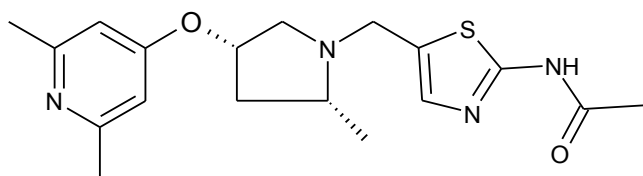
N-(5-(((2R,4R)-4-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 4-хлор-2,6-диметилпіридину, трет-бутил(2R,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (IEP): [M+H] 361,0. ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) 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).

Приклад 1-62



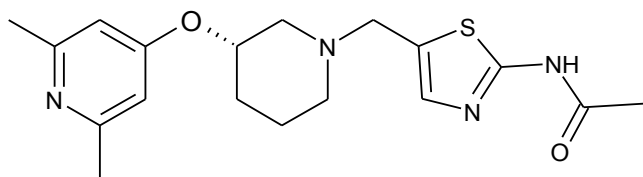
N-(5-(((2S,4S)-4-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 2,6-диметилпіридин-4-олу, трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 361,0. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-63



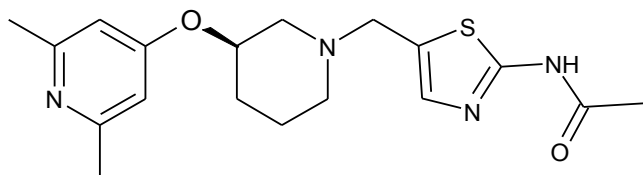
N-(5-(((2R,4S)-4-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 4-хлор-2,6-диметилпіридину, трет-бутил(2R,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 361,0. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-64



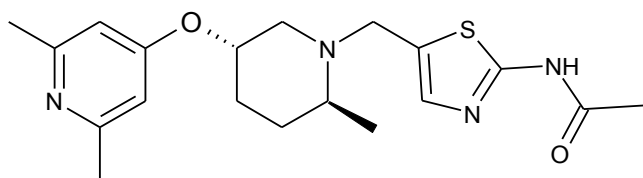
(S)-N-(5-((3-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)піперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 4-хлор-2,6-диметилпіридину, трет-бутил (S)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-65



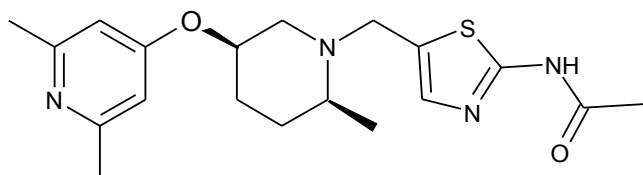
(R)-N-(5-((3-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)піперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 4-хлор-2,6-диметилпіридину, трет-бутил (R)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-66



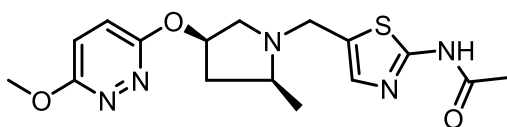
N-(5-(((2S,5S)-5-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)-2-метилпіперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:
Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 4-хлор-2,6-диметилпіридину, трет-бутил (2S,5S)-5-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату і N-(5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M + H] 375,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-67



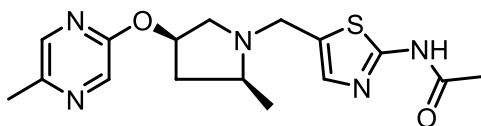
N-(5-(((2S,5R)-5-((2,6-диметилпіридин-4-іл)окси)-2-метилпіперидин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:
Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 2,6-диметилпіридин-4-олу, трет-бутил(2S,5S)-5-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату і N-(5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 375,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-68



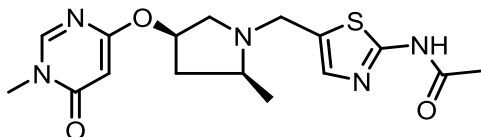
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіридазин-3-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:
Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 3-хлор-6-метоксипіридазину і N-(5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-69



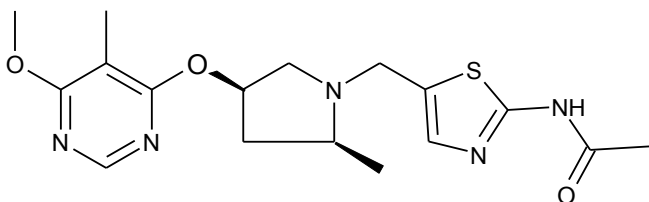
N-(5-(((2S,4R)-2-метил-4-((5-метилпіразин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:
Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-хлор-5-метилпіразину і N-(5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 348,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-70



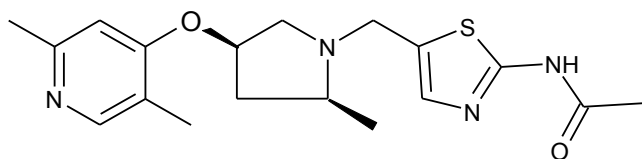
N-(5-(((2S,4R)-2-метил-4-((1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 6-хлор-3-метилпіримідин-4(3H)-ону і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 363,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, ДМСО-d₆) 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).

Приклад 1-71



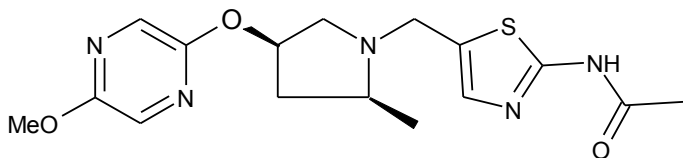
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-метокси-5-метилпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метокси-5-метилпіримідину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 378,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, ДМСО-d₆) 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).

Приклад 1-72



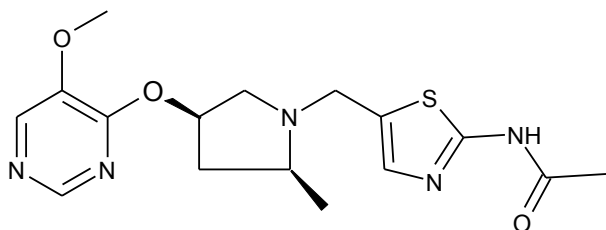
N-(5-(((2S,4R)-4-((2,5-диметилпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2 з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-2,5-диметилпіридину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 361. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-73



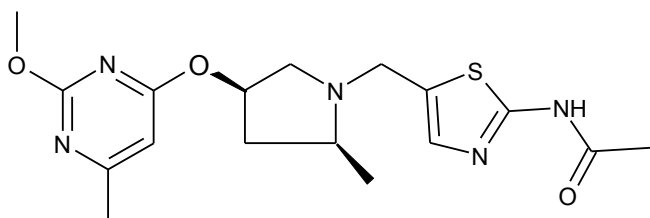
N-(5-(((2S,4R)-4-((5-метоксипіразин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-хлор-5-метоксипіразину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 364. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆) 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).

Приклад 1-74



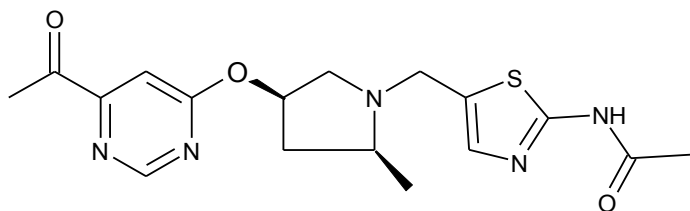
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-5-метоксипіримідину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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 (дд, J = 13,3, 9,3, 4,3 Гц, 1H), 1,23 (с, 1H), 1,15 (д, J = 6,1 Гц, 4H).

Приклад 1-75



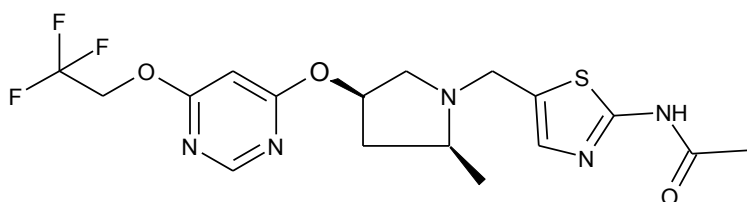
N-(5-(((2S,4R)-4-((2-метокси-6-метилпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метокси-2-метилпіримідину N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-76



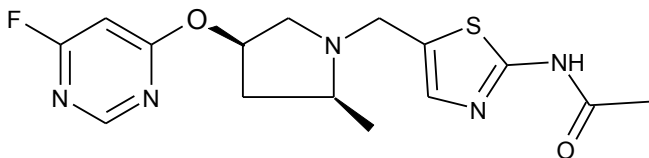
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-ацетилпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 1-(6-хлорпіримідин-4-іл)етанону і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-77



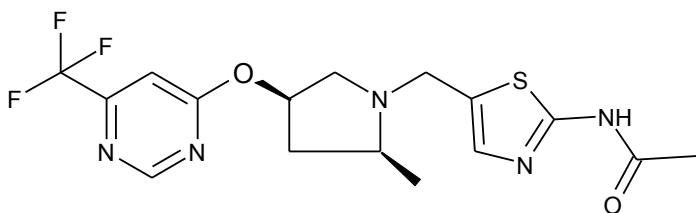
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((6-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2,2,2-трифторетанолу і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [М+Н] 432. ¹Н ЯМР: (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шир. с, 1Н), 7,63 (шир. с, 1Н), 6,46-6,55 (м, 1Н), 5,55 (шир. с, 1Н), 5,02-5,15 (м, 2Н), 4,76 (шир. с, J = 12,8 Гц, 1Н), 3,49-3,71 (м, 1Н), 2,74-2,96 (м, 1Н), 2,52-2,71 (м, 3Н), 2,16 (с, 3Н), 1,78-1,93 (м, 1Н), 1,41 (шир. д, J = 6,1 Гц, 4Н).

Приклад 1-78



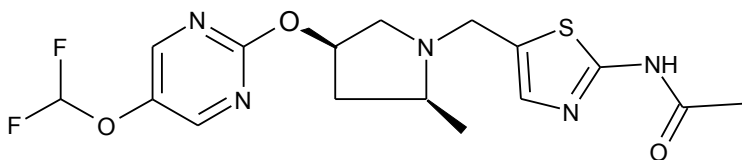
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-фторпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4,6-дифторпіримідину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [М+Н] 352,1. ¹Н ЯМР: (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,30 (шир. с, 1Н), 8,66 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 6,80 (с, 1Н), 5,52-5,68 (м, 1Н), 4,76 (шир. д, J = 14,0 Гц, 1Н), 4,42-4,62 (м, 1Н), 3,50-3,82 (м, 2Н), 2,87 (дт, J = 14,6, 7,3 Гц, 1Н), 2,16 (с, 3Н), 1,77-1,97 (м, 1Н), 1,37-1,48 (м, 4Н).

Приклад 1-79



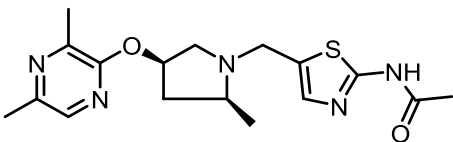
N-(5-(((2S,4R)-2-метил-4-((6-(трифторметил)піримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-(трифторметил)піримідину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [М+Н] 402,1. ¹Н ЯМР: (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,26-12,37 (м, 1Н), 7,55-7,73 (м, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 5,67 (шир. с, 2Н), 4,77 (шир. д, J = 12,8 Гц, 1Н), 4,40-4,62 (м, 1Н), 2,81-2,95 (м, 2Н), 2,13-2,19 (м, 5Н), 2,07 (с, 1Н), 1,87-2,00 (м, 1Н), 1,44 (шир. д, J = 6,1 Гц, 5Н).

Приклад 1-80



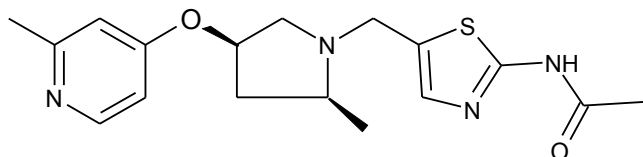
N-(5-(((2S,4R)-4-((5-(дифторметокси)піримідин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-хлор-5-(дифторметокси)піримідину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [М+Н] 400,1. ¹Н ЯМР: (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,95 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 7,26 (с, 1Н), 7,19 (с, 1Н), 7,33 (с, 1Н), 5,17-5,24 (м, 1Н), 4,06 (с, 1Н), 4,03 (с, 1Н), 3,47 (шир. д, J = 14,0 Гц, 1Н), 2,95 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 2,52-2,62 (м, 3Н), 2,42-2,49 (м, 1Н), 2,08-2,15 (м, 3Н), 1,52 (ддд, J = 13,0, 8,7, 4,0 Гц, 1Н), 1,17 (д, J = 6,1 Гц, 4Н).

Приклад 1-81



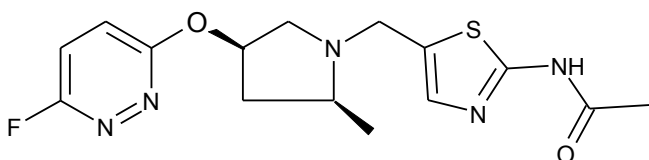
N-(5-(((2S,4R)-4-((3,5-диметилпіразин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:
Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-хлор-3,5-диметилпіразину і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (IEP): [M+H] 362. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-82



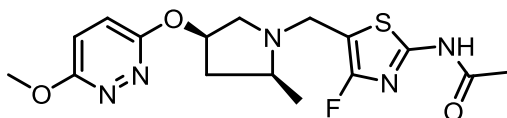
N-(5-(((2S,4R)-2-метил-4-((2-метилпіридин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:
Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-2-метилпіридину і N-(5-хлорметил)тіазол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (IEP): [M+H] 347. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-83



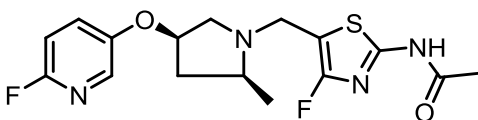
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-фторпіридазин-3-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:
Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 3,6-дифторпіридазину, трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (IEP): [M+H] 352,0. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-84



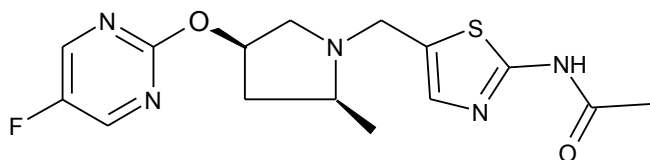
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіридазин-3-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 3-хлор-6-метоксипіридазину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (IEP): [M+H] 382,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-85



N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-фторпіридин-3-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 6-фторпіридин-3-олу і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (IEP): [M+H] 369. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

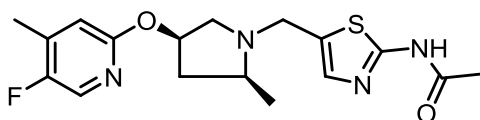
Приклад 1-86



N-(5-(((2S,4R)-4-((5-фторпіримідин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:

Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з 2-хлор-5-фторпіримідину, трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (ІЕР): [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).

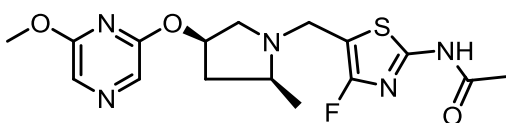
Приклад 1-87



N-(5-(((2S,4R)-4-((5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:

Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-бром-5-фтор-4-метилпіридину і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (ІЕР): [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).

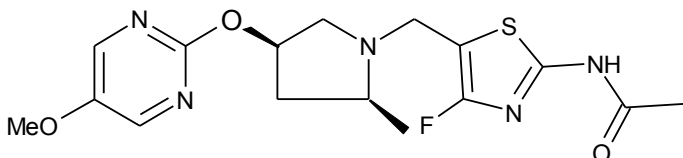
Приклад 1-88



N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіразин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:

Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-хлор-6-метоксипіразину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (ІЕР): [M+H] 382,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

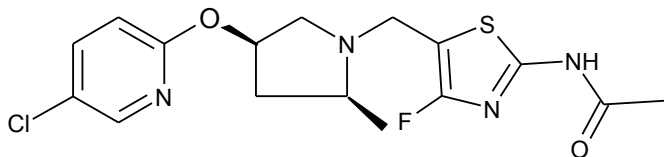
Приклад 1-89



N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-метоксипіримідин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:

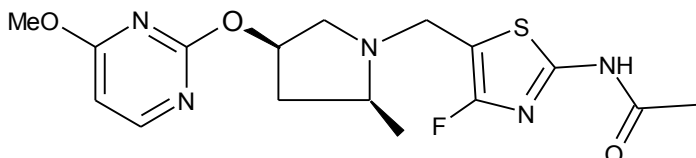
Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2 з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-хлор-5-метоксипіримідину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (ІЕР): [M+H] 382. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,26 (с, 2H), 5,29-5,30 (м, 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).

Приклад 1-90



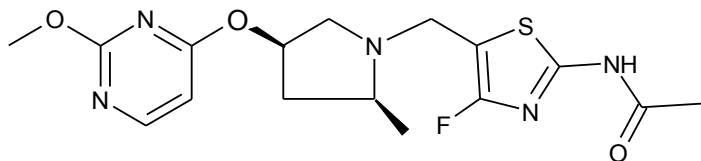
N-(5-(((2S,4R)-4-((5-хлорпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 5-хлор-2-фторпіридину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-91



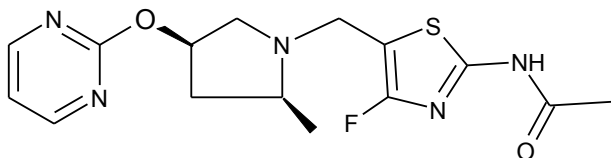
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((4-метоксипіримідин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-хлор-4-метоксипіримідину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-92



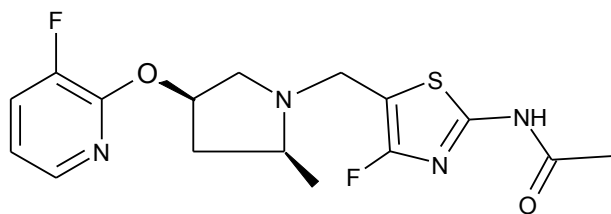
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((2-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-2-метоксипіримідину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 382,0. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-93



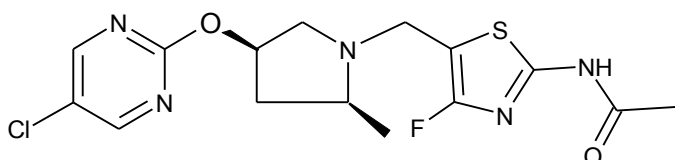
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-(піримідин-2-ілокси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-хлорпіримідину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 352,0. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-94



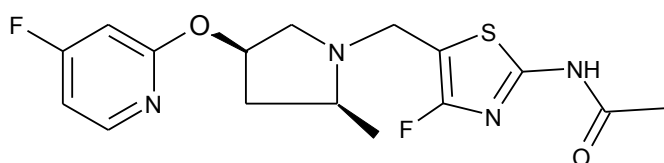
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((3-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату, 2,3-дифторпіридину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [М+Н] 369,0. ¹Н ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-95



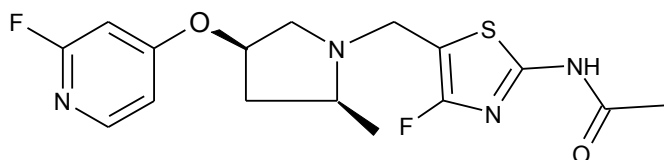
N-(5-(((2S,4R)-4-((5-хлорпіримідин-2-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату, 2,5-дихлорпіримідину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [М+Н] 385,9. ¹Н 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).

Приклад 1-96



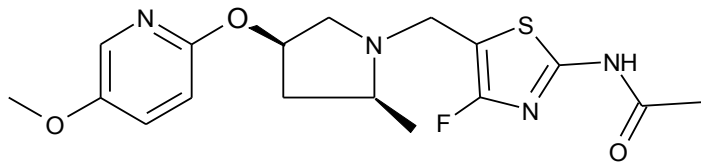
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((4-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату, 2,4-дифторпіридину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [М+Н] 368,9. ¹Н ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-97



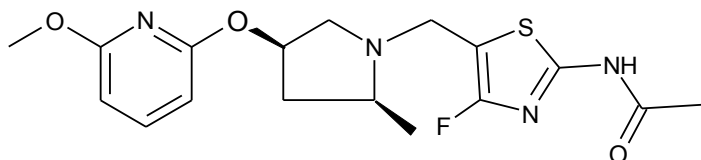
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((2-фторпіридин-4-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату, 2,4-дифторпіридину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [М+Н] 368,9. ¹Н ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-98



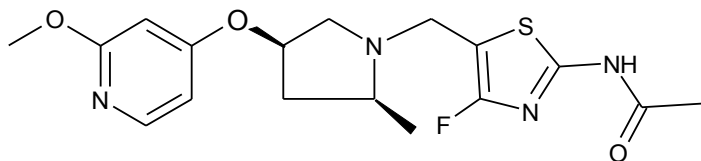
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-метоксипіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-фтор-5-метоксипіридину і N-(5-(хлорметил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-99



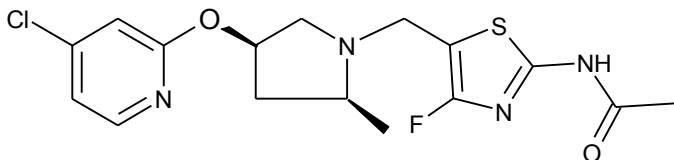
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-хлор-6-метоксипіридину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-100



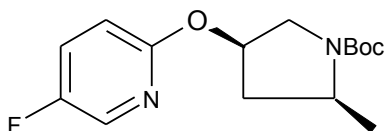
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((2-метоксипіридин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-лор-2-метоксипіридину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-101



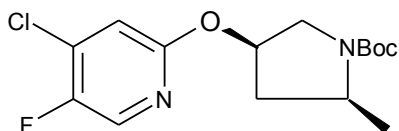
N-(5-(((2S,4R)-4-((4-хлорпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-2-фторпіридину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 384,9. ^1H ЯМР: (500 МГц, CDCl_3) 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).

Проміжна сполука 8



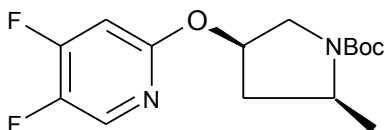
Трет-бутил-бутил (2S,4R)-4-((5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-карбоксилат: До суміші трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (262,33 мг, 1,30 ммоль) в ТГФ (3,00 мл) додавали в NaH (104 мг, 2,61 ммоль, чистота 60 %). Через 30 хвилин при кімнатній температурі до суміші додавали 2,5-дифторпіридин (150 мг, 1,30 ммоль, 118 мкл). Отриману суміш перемішували при 90 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і очищали залишок за допомогою колонкової хроматографії (петролейний етер/EtOAc = 5/1) на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (286 мг, 0,965 ммоль, вихід 74 %).

Проміжна сполука 9



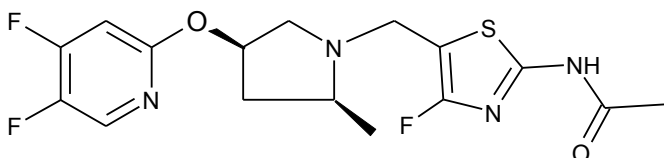
трет-бутил(2S,4R)-4-((4-хлор-5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-карбоксилат: n-BuLi (2,5 M, 1,94 мл) по краплях додавали до суміші трет-бутил (2S,4R)-4-[(5-фтор-2-піридил)окси]-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (720 мг, 2,43 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) при -78 °С в атмосфері N₂. Через 0,5 години додавали гексахлоретан (1,73 г, 7,29 ммоль, 826 мкл) і суміш перемішували протягом ще однієї години. До суміші додавали NH₄Cl (насичений водний розчин, 15 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 15 мл), і об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (петролейний етер/EtOAc = 10/1) на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (430 мг). PX-МС (IEP): [M-tBu+H] 275.

Проміжна сполука 10



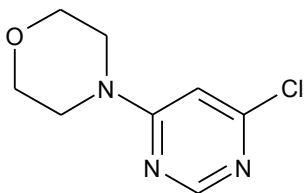
трет-бутил(2S,4R)-4-((4,5-дифторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-карбоксилат: Суміш трет-бутил (2S,4R)-4-[(4-хлор-5-фтор-2-піридил)окси]-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (200 мг, 0,604 ммоль) і фториду цезію (459 мг, 3,02 ммоль) в ДМСО (3,00 мл) перемішували при 160 °С в атмосфері N₂ в мікрохвильовій печі протягом 2 годин. Додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 10 мл), об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; Умови: вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN; початок В: 48; кінець В: 78; час градієнта (хв): 10; Час утримання 100 % В (хв): з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (101 мг, 0,321 ммоль, вихід 53 %). PX-МС (IEP): [M-tBu+H] 259.

Приклад 1-102



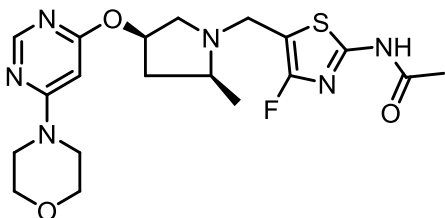
N-(5-(((2S,4R)-4-((4,5-дифторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил (2S,4R)-4-((4,5-дифторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (IEP): [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).

Проміжна сполука 11



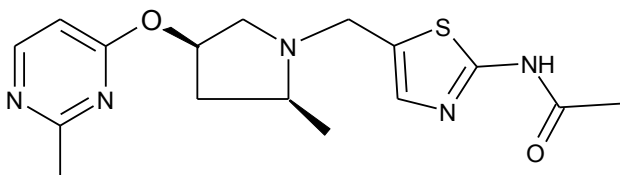
4-(6-хлорпіримідин-4-іл)морфолін: До розчину 4,6-дихлорпіримідину (500 мг, 3,53 ммоль) в EtOH (15,0 мл) додавали морфолін (585 мг, 6,71 ммоль) і триетиламін (747,2 мг, 7,38 ммоль). Суміш перемішували при 20°C протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували і залишок промивали EtOH (30 мл) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (826 мг, вихід 62 %). ^1H ЯМР: (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,38 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 3,76-3,80 (м, 4H), 3,62-3,63 (м, 4H).

Приклад 1-103



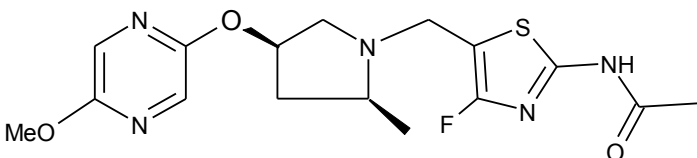
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((6-морфолінопіримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-(6-хлорпіримідин-4-іл)морфоліну і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): $[\text{M}+\text{H}]$ 437,1. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) 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).

Приклад 1-104



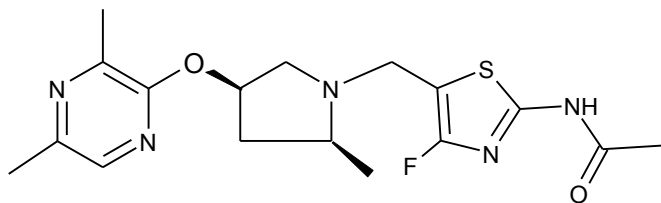
N-(5-(((2S,4R)-2-метил-4-((2-метилпіримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-2-метилпіримідину і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): $[\text{M}+\text{H}]$ 348,1. ^1H ЯМР: (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

Приклад 1-105



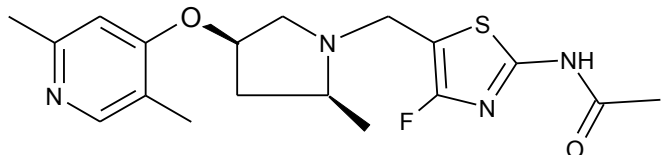
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-метоксипіразин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-хлор-5-метоксипіразину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): $[\text{M}+\text{H}]$ 382. ^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

Приклад 1-106



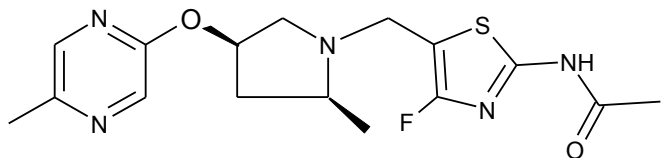
N-(5-(((2S,4R)-4-((3,5-диметилпіразин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2 з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-хлор-3,5-диметилпіразину і N-(4-фтор-5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-107



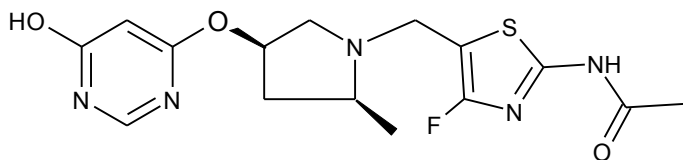
N-(5-(((2S,4R)-4-((2,5-диметилпіридин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2 з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-2,5-диметилпіридину і N-(4-фтор-5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-108



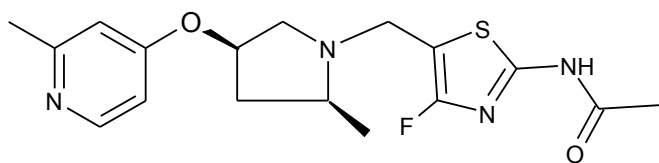
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((5-метилпіразин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 2 з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 2-хлор-5-метилпіразину і N-(4-фтор-5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-109



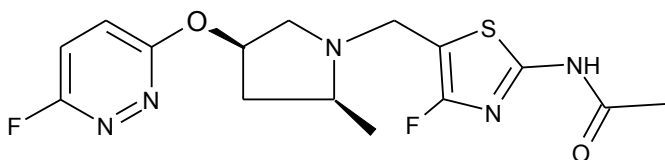
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-гідроксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 2 (побічний продукт, виділений з прикладу 1-22). РХ-МС (ІЕР): [M+H] 368. ^1H ЯМР: (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,04 (д, 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).

Приклад 1-110



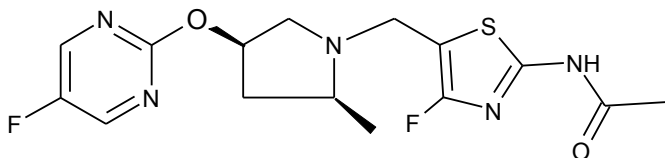
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((2-метилпіридин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 2, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-2-метилпіридину і N-(4-фтор-5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 365. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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)

Приклад 1-111



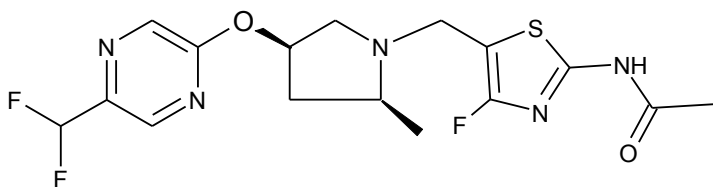
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-фторпіридазин-3-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 2, з 3,6-дифторпіридазину, трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату і N-(5-(хлорметил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 370. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-112



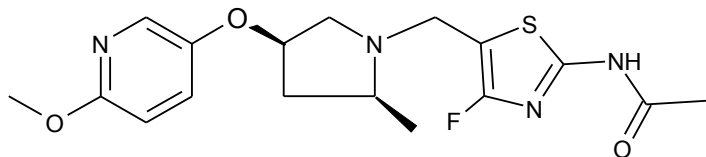
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-фторпіримідин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 2, з 2-хлор-5-фторпіримідину, трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 370,0. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-113



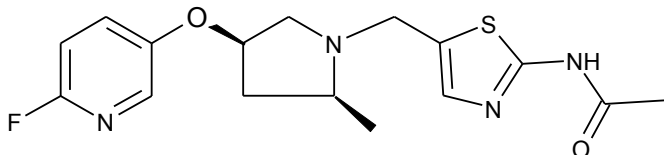
N-(5-(((2S,4R)-4-((5-(дифторметил)піразин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 2, з 2-хлор-5-(дифторметил)піразину, трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 402,0. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-114



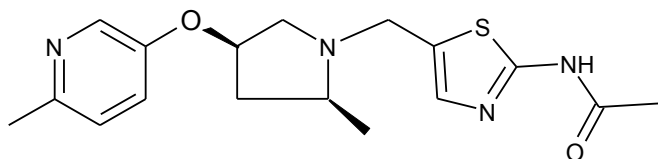
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 2, з трет-бутил(2S,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 6-метоксипіридин-3-олу і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 380,9. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-115



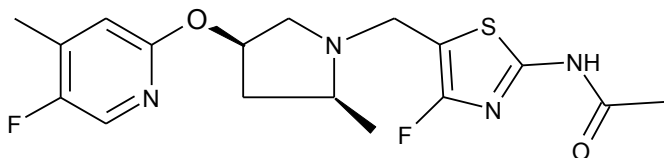
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-фторпіридин-3-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 2, з 6-фторпіридин-3-олу, трет-бутил (2S,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 351,1. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-116



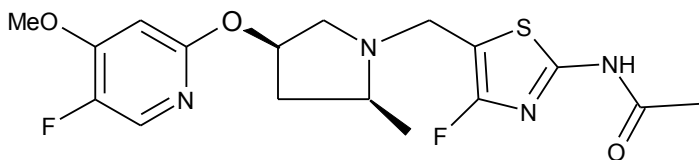
N-(5-(((2R,4S)-2-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 2, з 6-метилпіридин-3-олу, трет-бутил (2S,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 347. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-117



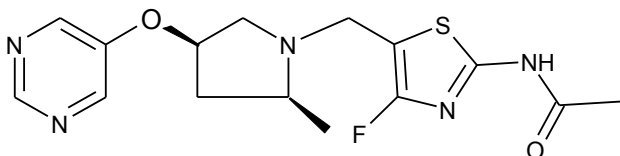
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 2, з 2-бром-5-фтор-4-метилпіридином, 5 трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату і N-(5-(хлорметил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 383. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-118



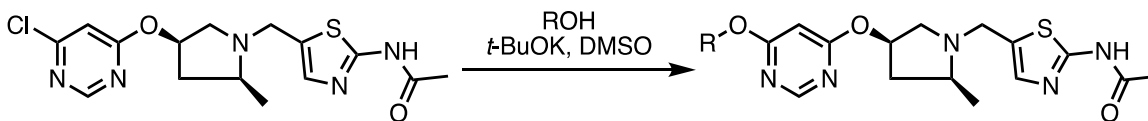
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-фтор-4-метоксипіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 2, з 2-бром-5-фтор-4-метоксипіридину, трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-119



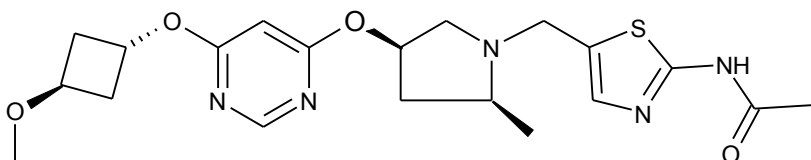
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-(піримідин-5-ілокси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 2, з 5-бромпіримідину, трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [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).

Схема 3



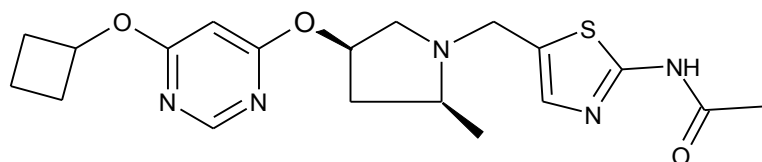
Типова процедура А: До розчину спирту (3 екв.) у ДМСО (0,6 мл) додавали tBuOK (2,5 екв.). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв, після чого додавали N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід. Перемішування продовжували при 60 °С протягом 16-72 год. Після завершення суміш піддавали препаративній ВЕРХ-МС С18 (градієнт суміші $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ або $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) з отриманням бажаного продукту.

Приклад 1-120



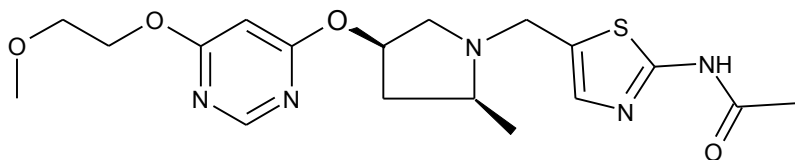
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-((1R,3R)-3-метоксициклобутокси)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 2, з N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду і (1R,3R)-3-метоксициклобутан-1-олу. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 434,2.

Приклад 1-121



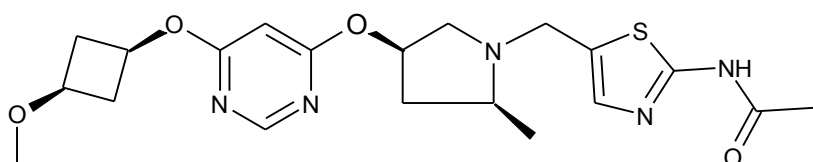
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-циклобутокси)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 3, з N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду і циклобутанолу. PX-МС (IEP): [M+H] 404,2.

Приклад 1-122



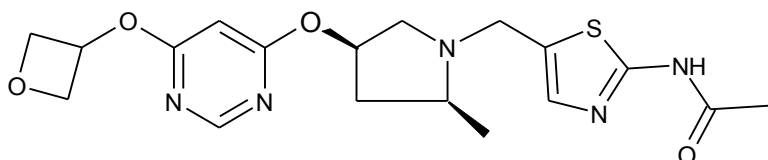
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-(2-метоксиетокси)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 3, з N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду і 2-метоксиетан-1-олу. PX-МС (IEP): [M+H] 408,2.

Приклад 1-123



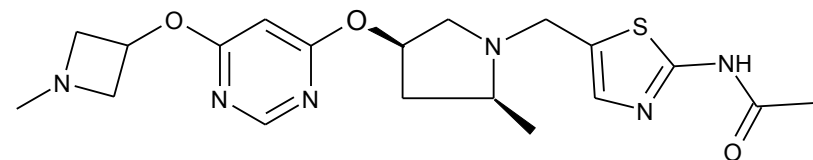
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-((1s,3S)-3-метоксициклобутокси)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 3, з N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду і (1s,3s)-3-метоксициклобутан-1-олу. PX-МС (IEP): [M+H] 434,2. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6) 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).

Приклад 1-124



N-(5-(((2S,4R)-2-метил-4-((6-(оксетан-3-ілокси)піримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 3, з N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду і (1s,3s)-3-метоксициклобутан-1-олу. PX-МС (IEP): [M+H] 406,2.

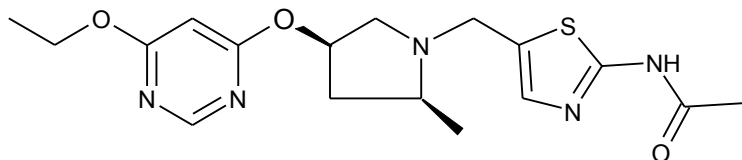
Приклад 1-125



N-(5-(((2S,4R)-2-метил-4-((6-((1-метилазетидин-3-іл)окси)піримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 3, з N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду і 1-метилазетидин-3-олу. PX-МС (IEP): [M+H] 419,0. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6) 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),

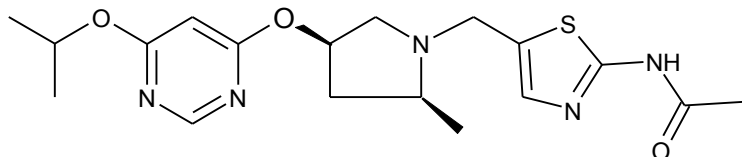
1,68-1,50 (м, 1H), 1,23 (с, 3H).

Приклад 1-126



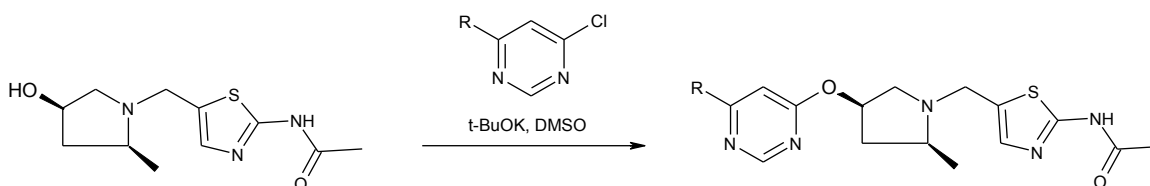
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-етоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 3, з N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду і етанолу. PX-МС (IEP): [M+H] 378,2.

Приклад 1-127



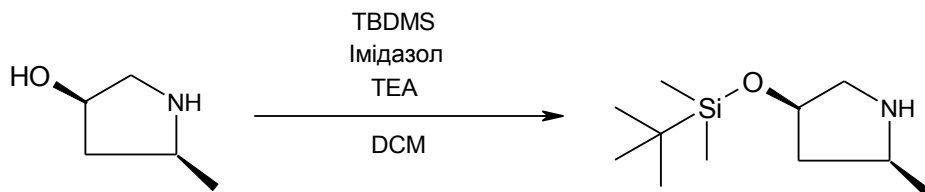
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-ізопропоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 3, з N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду і ізопропанолу. PX-МС (IEP): [M+H] 392,2.

Схема 4



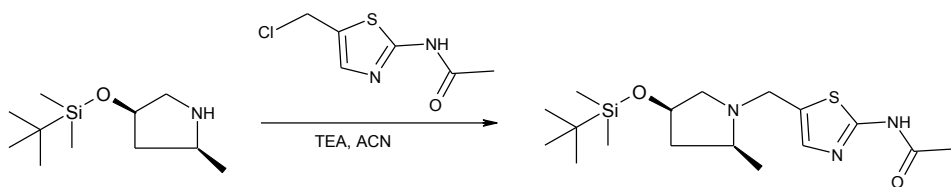
Типова процедура В: До розчину N-(5-(((2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду (1 екв.) у ДМСО (0,6 мл) додавали tBuOK (1,2 екв.). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин з подальшим додаванням арилгалогеніду (1,2 екв.). Суміш перемішували при 60 °С протягом 16-72 год. Після завершення суміш піддавали препаративній ВЕРХ-МС С18 (градієнт суміші H₂O/MeOH або H₂O/MeCN) з отриманням бажаного продукту.

Проміжна сполука 12



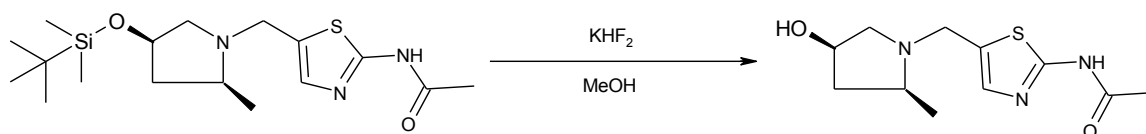
(2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-метилпіролідин: У круглодонну колбу об'ємом 1 л завантажували (3R,5S)-5-метилпіролідин-3-ол (6,21 г, 45,13 ммоль, гідрохлорид) і ДХМ (150 мл). Додавали триетиламін (4,57 г, 45,13 ммоль, 6,26 мл) і перемішували протягом 10 хвилин перед додаванням імідазолу (737,35 мг, 10,83 ммоль) і трет-бутилхлордиметилсилану (8,16 г, 54,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували в протягом 16 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і додавали NaCHO₃ (насич.), відокремлювали шари і екстрагували за допомогою ДХМ (2X). Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (9,72 г, вихід 100 %). PX-МС (IEP): [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).

Проміжна сполука 13



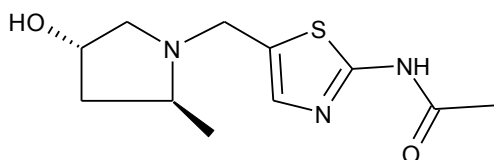
N-(5-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Розчиняли (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-метилпіролідин в ацетонітрилі (100 мл) і додавали триетиламін (11,25 г, 111,2 ммоль, 15,41 мл). Додавали N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетамід (5,30 г, 27,79 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували. Очищали; Градієнт гептан/[Еа/ЕтОН (3:1)] (0 → 20 → 50 %) з отриманням бажаного продукту (7,2 г, 19,5 ммоль, вихід 70 %). РХ-МС (ІЕР): [М+Н] 369,1. ¹Н ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) δ 7,20 (с, 1Н), 4,21-4,41 (м, 1Н), 4,01-4,06 (м, 1Н), 3,59 (д, J = 14,7 Гц, 1Н), 2,87 (дд, J = 10,1, 2,1 Гц, 1Н), 2,43-2,57 (м, 2Н), 2,30 (с, 3Н), 2,24 (дт, J = 12,8, 7,0 Гц, 1Н), 1,44-1,68 (м, 3Н), 1,22-1,31 (м, 3Н), 1,18 (д, J = 6,1 Гц, 3Н), 0,84-0,89 (м, 11Н), -0,02-0,02 м.д. (м, 8Н).

Проміжна сполука 14



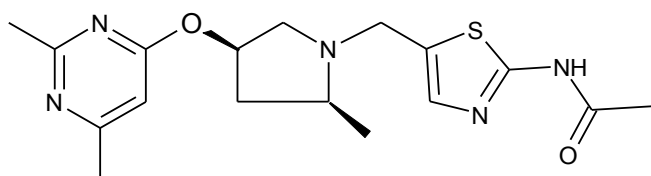
N-(5-(((2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: У круглодонну колбу об'ємом 250 мл завантажували N-[5-(((2S,4R)-4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил]тіазол-2-іл]ацетамід (11,1 г, 29,90 ммоль). Додавали MeOH (119,6 мл) і KHF₂ (5,84 г, 74,8 ммоль, 2,46 мл) і перемішували при 60 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт і концентрували. Очищали силікагелем [[гептан/ЕтОН (3:1)] з 1 % TEA; градієнт (0 → 20 → 50 → 100 %)] з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (5,30 г, 20,76 ммоль, вихід 69,42 %). РХ-МС (ІЕР): [М+Н] 256,1. ¹Н ЯМР: (500 МГц, MeOD) δ 7,24 (с, 1Н), 4,17-4,22 (м, 1Н), 4,05-4,10 (м, 1Н), 3,48 (д, J = 14,0 Гц, 1Н), 2,89 (д, J = 10,4 Гц, 1Н), 2,34-2,49 (м, 3Н), 2,19 (с, 3Н), 1,39-1,46 (м, 1Н), 1,21 м.д. (д, J = 6,1 Гц, 3Н).

Проміжна сполука 15



N-(5-(((2S,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: До розчину (3S,5S)-5-метилпіролідин-3-олу (700 мг, 5,09 ммоль, HCl) і N-[5-(хлорметил)тіазол-2-іл]ацетамід (953 мг, 5,00 ммоль) в ДМФА (10,0 мл) додавали основи Хюніга (1,29 г, 10,0 ммоль, 1,75 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували in vacuo. До суміші додавали кілька крапель (~ 10) насиченого NaHCO₃ і упарювали з MeCN. Залишок очищали SiO₂ (EtOAc/EtOH 3/1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (430 мг, вихід 34 %).

Приклад 1-128

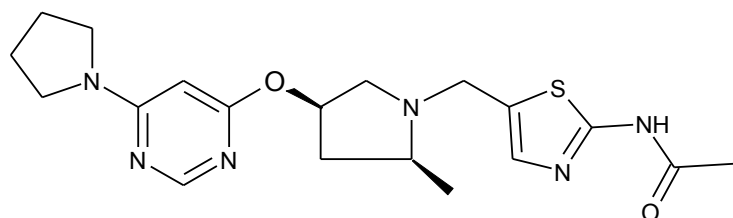


N-(5-(((2S,4R)-4-((2,6-диметилпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: До суміші 2,6-диметилпіримідин-4-олу (20 мг, 0,163 ммоль), N-(5-(((2S,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду (38 мг, 0,149 ммоль) і трифенілфосфіну (51 мг, 0,193 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (42 мг, 0,208 ммоль, 41 мкл). Суміш

перемішували при кімнатній температурі 40 хв. Суміш очищали над SiO_2 (від EtOAc 100 % до EtOAc/EtOH 3/1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (23 мг, вихід 43 %).

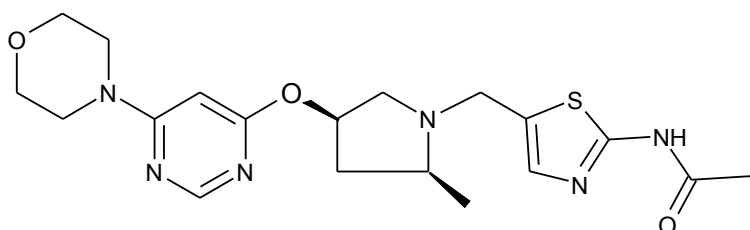
PX-МС (ІЕР): $[\text{M}+\text{H}]$ 362. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,28 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,35-5,46 (м, 1H), 4,15 (дд, $J = 1,00, 14,31$ Гц, 1H), 3,56 (д, $J = 14,31$ Гц, 1H), 3,10 (д, $J = 11,55$ Гц, 1H), 2,54-2,71 (м, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,58-1,72 (м, 1H), 1,23-1,32 (м, 3H).

Приклад 1-129



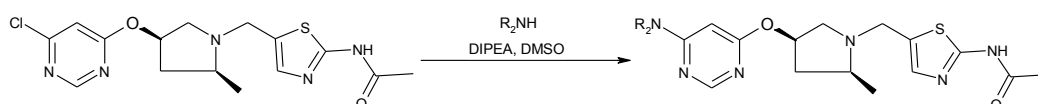
N-(5-(((2S,4R)-2-метил-4-((6-(піролідин-1-іл)піримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 4, з N-(5-(((2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду і 4-хлор-6-(піролідин-1-іл)піримідину. PX-МС (ІЕР): $[\text{M}+\text{H}]$ 403.

Приклад 1-130



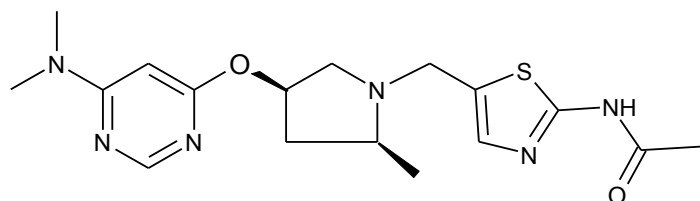
N-(5-(((2S,4R)-2-метил-4-((6-морфолінопіримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 4, з N-(5-(((2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду і 4-(6-хлорпіримідин-4-іл)морфоліну. PX-МС (ІЕР): $[\text{M}+\text{H}]$ 419,0.

Схема 5



Типова процедура С: Суміш N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду (1 екв.), аміну (1,5 екв.) і DIPEA (2 екв.) у ДМСО (0,6 мл) перемішували при 90 °С протягом 16-72 годин. Після завершення суміш піддавали препаративній ВЕРХ-МС С18 (градієнт суміші $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ або $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) з отриманням бажаного продукту.

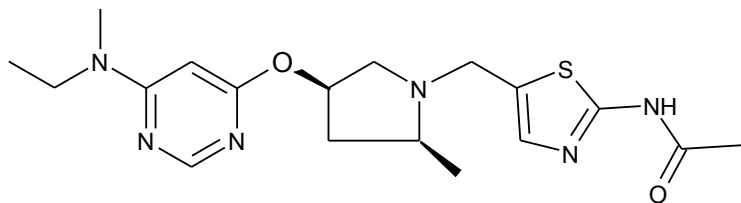
Приклад 1-131



N-(5-(((2S,4R)-4-((6-(диметиламіно)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 5, з N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду і диметиламіну. PX-МС (ІЕР): $[\text{M}+\text{H}]$ 377. ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО+ CCl_4) 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),

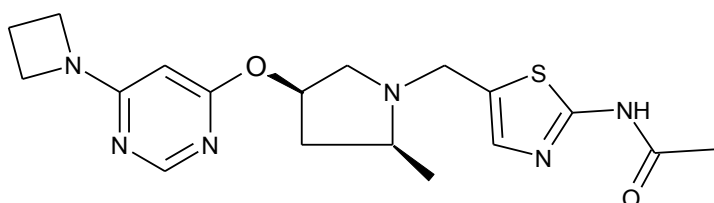
2,98-2,91 (м, 2H), 2,49-2,41 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,58-1,49 (м, 1H), 1,20 (д, J = 5,3 Гц, 3H).

Приклад 1-132



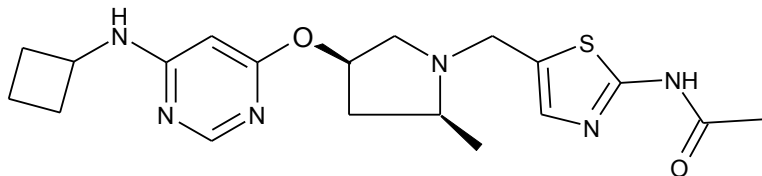
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-(етил(метил)аміно)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 5, з N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду і N-метилетиламіну. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-133



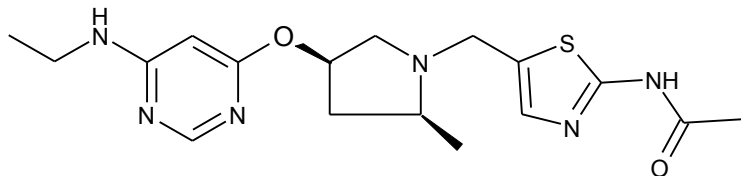
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-(азетидин-1-іл)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 5, з N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду і азетидину. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-134



N-(5-(((2S,4R)-4-((6-(циклобутиламіно)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 5, з N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду і циклобутанаміну. РХ-МС (ІЕР): [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).

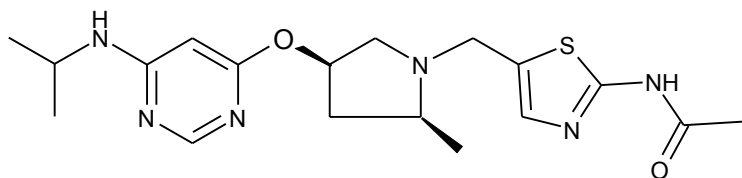
Приклад 1-135



N-(5-(((2S,4R)-4-((6-(етиламін)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 5, з N-

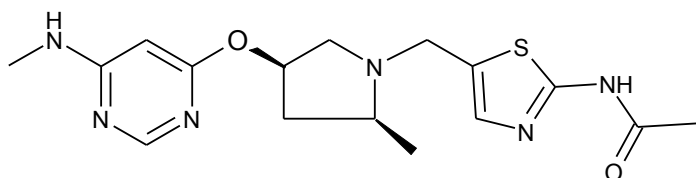
5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід і гідрохлорид етиламін. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 377,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆+CCl₄) δ 11,81 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,74 (т, J = 5,6, 5,6 Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 5,25-5,19 (м, 1H), 4,01 (д, J = 14,0 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).

Приклад 1-136



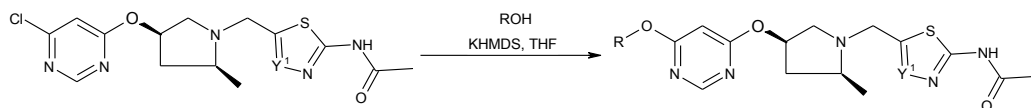
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-(ізопропіламіно)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 5, з N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід і ізопропіламіну. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-137



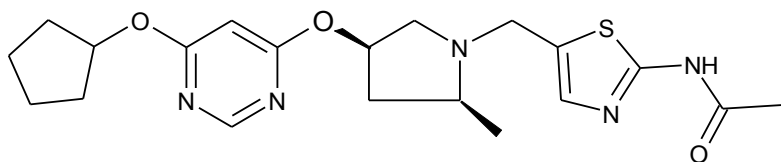
N-(5-(((2S,4R)-2-метил-4-((6-(метиламіно)піримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 5, з N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід і метиламіну. РХ-МС (ІЕР): [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).

Схема 6



Типова процедура D: До розчину спирту (1,3 екв.) у ТГФ (2 мл) додавали KHMDS (1,2 екв.) і розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. додавали N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід (1 екв.) і перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 2 годин з подальшим підвищенням температури до 60 °С. Після завершення суміш нейтралізували АсОН (1 екв.), концентрували при зниженому тиску і піддавали С18 препаративній ВЕРХ-МС (градієнт суміші Н₂О/МеОН або Н₂О/МеСН) з отриманням бажаного продукту.

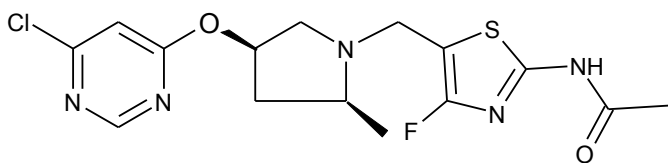
Приклад 1-138



N-(5-(((2S,4R)-4-((6-(циклопентилокси)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемою 6, з

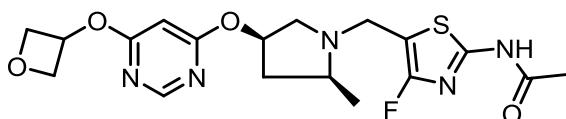
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетаміду циклопентанолу. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 418,2.

Приклад 1-139



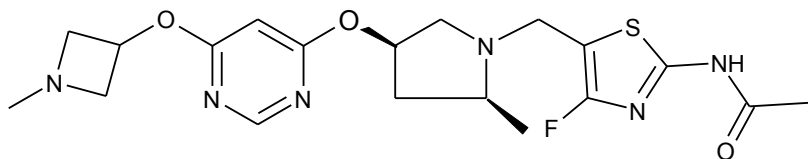
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 2, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4,6-дихлорпіримідину і N-(4-фтор-5-формілттіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 385,9.

Приклад 1-140



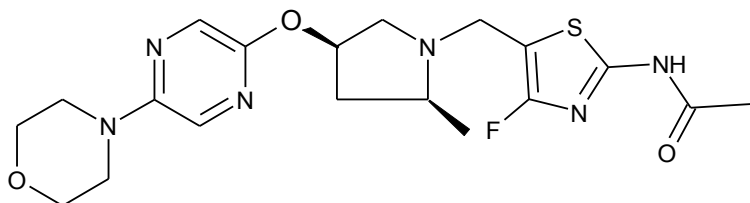
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((6-(оксетан-3-ілокси)піримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 6, з N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетамід і оксетан-3-ол. РХ-МС (ІЕР): [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).

Приклад 1-141



N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((6-((1-метилазетидин-3-іл)окси)піримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 6, з N-(5-(((2S,4R)-4-((6-хлорпіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетаміду і 1-метилазетидин-3-олу. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 437,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-142

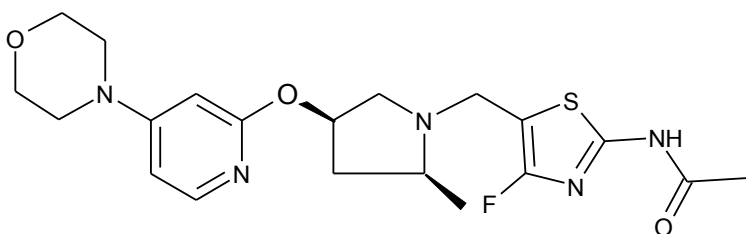


трет-бутил(2S,4R)-4-(5-хлорпіразин-2-іл)окси-2-метилпіролідин-1-карбоксилат: До розчину трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату (676 мг, 3,36 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) додавали гідрід натрію (202 мг, 5,04 ммоль чистота 60 %), потім до суміші додавали 2,5-дихлорпіразин (500 мг, 3,36 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували при температурі 90 °С. Через 2 години реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою SiO₂ (PE/EtOAc = 10/1) з отриманням трет-бутил(2S,4R)-4-(5-хлорпіразин-2-іл)окси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату (785 мг, вихід 74 %).

трет-бутил(2S,4R)-2-метил-4-(5-морфолінопіразин-2-іл)окси-піролідін-1-карбоксилат: Суміш трет-бутил(2S,4R)-4-(5-хлорпіразин-2-іл)окси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (200 мг, 0,64 ммоль), морфоліну (278 мг, 3,19 ммоль, 277 мкл), Pd₂(dba)₃ (58 мг, 63,74 мкмоль), t-BuONa (122 мг, 1,27 ммоль) і BINAP (40 мг, 63,7 мкмоль) в толуені (10,0 мл) перемішували при 110 °С в атмосфері N₂ протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очищали над SiO₂ (PE/EtOAc = 3/1) з отриманням трет-бутил(2S,4R)-2-метил-4-(5-морфолінопіразин-2-іл)окси-піролідін-1-карбоксилату (157 мг, 430,80 мкмоль, вихід 68 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

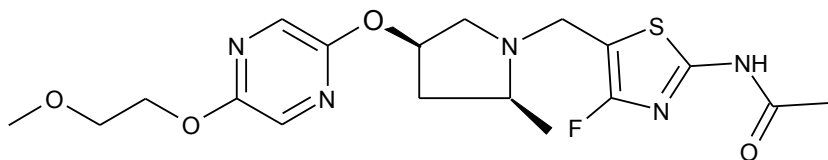
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((5-морфолінопіразин-2-іл)окси)піролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно прикладу 1-22 з трет-бутил(2S,4R)-2-метил-4-((5-морфолінопіразин-2-іл)окси)піролідін-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 437. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,81 (д, J = 1,17 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 1,57 Гц, 1H), 5,13-5,23 (м, 1H), 3,97 (д, J = 14,48 Гц, 1H), 3,74-3,84 (м, 4H), 3,56 (д, J = 14,48 Гц, 1H), 3,32-3,38 (м, 4H), 3,12 (шир. д, J = 10,96 Гц, 1H), 2,65 (дд, J = 11,35, 6,26 Гц, 1H), 2,49-2,61 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,54-1,69 (м, 1H), 1,25 (д, J = 5,48 Гц, 3H).

Приклад 1-143



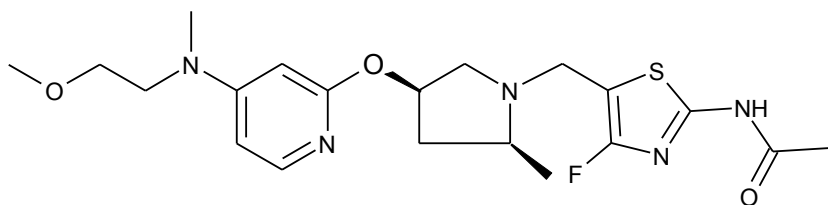
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((4-морфолінопіридин-2-іл)окси)піролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 2, з 4-(2-фторпіридин-4-іл)морфоліну, трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 436. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,75 (д, J = 6,26 Гц, 1H), 6,51 (дд, J = 6,26, 2,29 Гц, 1H), 6,13 (д, J = 2,14 Гц, 1H), 5,09-5,24 (м, 1H), 3,96 (д, J = 14,65 Гц, 1H), 3,71-3,84 (м, 4H), 3,55 (д, J = 14,65 Гц, 1H), 3,21 - 3,29 (м, 4H), 3,10 (д, J = 11,14 Гц, 1H), 2,64 (дд, J = 11,14, 6,26 Гц, 1H), 2,50-2,59 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,54-1,67 (м, 1H), 1,24 (д, J = 5,49 Гц, 3H).

Приклад 1-144



N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-(2-метоксиетокси)піразин-2-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 2, з 2-хлор-5-(2-метоксиетокси)піразину, трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 426. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 9,95 (шир. с, 1H), 7,71 (д, J = 1,47 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 1,47 Гц, 1H), 5,07-5,17 (м, 1H), 4,25-4,39 (м, 2H), 3,91 (д, J = 15,16 Гц, 1H), 3,66 (дд, J = 5,26, 3,79 Гц, 2H), 3,58 (д, J = 14,67 Гц, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,09 (д, J = 11,00 Гц, 1H), 2,57 (дд, J = 11,13, 6,24 Гц, 1H), 2,36-2,50 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,54-1,64 (м, 1H), 1,18 (д, J = 5,62 Гц, 3H).

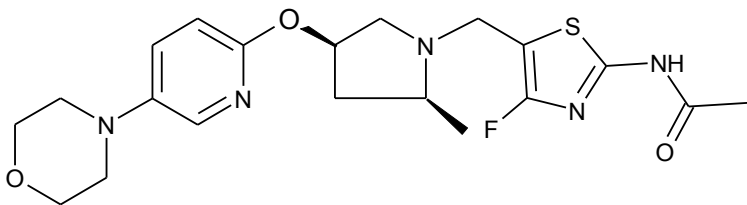
Приклад 1-145



N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((4-((2-метоксиетил)(метил)аміно)піридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як

показано на схемі 2, з 2-фтор-N-(2-метоксиетил)-N-метилпіридин-4-аміну, трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 438. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,72 (шир. с, 2H), 7,75 (д, J = 6,11 Гц, 2H), 6,19 (дд, J = 6,11, 2,45 Гц, 1H), 5,89 (д, J = 2,20 Гц, 2H), 5,30 (шир. д., J = 3,91 Гц, 2H), 3,95 (ш. д., J = 14,67 Гц, 2H), 3,63 (д., J = 14,67 Гц, 1H), 3,41-3,55 (м, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,13 (шир. д, J = 11,00 Гц, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,56-2,66 (м, 1H), 2,41-2,54 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,22 (д, J = 5,62 Гц, 4H)

Приклад 1-146

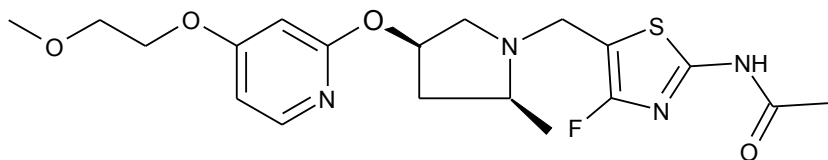


трет-бутил(2S,4R)-4-[(5-бром-2-піридил)окси]-2-метилпіролідін-1-карбоксилат: До розчину 5-бром-2-фторпіридину (315 мг, 1,79 ммоль, 184 мкл) в ТГФ (5,0 мл) додавали NaH (119 мг, 2,98 ммоль, чистота 60 %) і трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилат (300 мг, 1,49 ммоль) і суміш перемішували при температурі 90 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили насич. розчином NH₄Cl (водн. 4 мл). Суміш концентрували, потім обробляли H₂O (10 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл × 3). Органічну фазу промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали над SiO₂ (петролейний етер/EtOAc = від 15/1 до 5/1) з отриманням трет-бутил(2S,4R)-4-[(5-бром-2-піридил)окси]-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (458 мг, вихід 86 %).

трет-бутил (2S,4R)-2-метил-4-[(5-морфоліно-2-піридил)окси]піролідін-1-карбоксилат: до розчину морфоліну (243,87 мг, 2,80 ммоль, 243,87 мкл) в толуені (8,00 мл) додавали трет-бутил (2S,4R)-4-[(5-бром-2-піридил)окси]-2-метилпіролідін-1-карбоксилат (200 мг, 560 мкмоль), [2-(2-амінофеніл)феніл]-метилсульфонілокси-паладій; дициклогексил-[3,6-диметокси-2-(2,4,6-триізопропілфеніл)феніл]фосфан (51 мг, 56 мкмоль), Cs₂CO₃ (365 мг, 1,12 ммоль). Суміш перемішували при 110 °С протягом 15 годин в атмосфері N₂. Суміш концентрували і очищали на SiO₂ (петролейний етер/EtOAc = від 15/1 до 5/1) з отриманням трет-бутил(2S,4R)-2-метил-4-[(5-морфоліно-2-піридил)окси]піролідін-1-карбоксилат (197 мг, вихід 97 %). РХ-МС (ІЕР): [M+H] 359.

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((5-морфолінопіридин-2-іл)окси)піролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно прикладу 1-22 з трет-бутил (2S,4R)-2-метил-4-[(5-морфоліно-2-піридил)окси]піролідін-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 436. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,72 (д, J = 2,93 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 9,05, 3,18 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 9,05 Гц, 1H), 5,12-5,24 (м, 1H), 3,95 (д, J = 14,67 Гц, 1H), 3,75-3,87 (м, 4H), 3,55 (д, J = 14,43 Гц, 1H), 3,10 (шир. д, J = 11,25 Гц, 1H), 2,99-3,07 (м, 4H), 2,65 (дд, J = 11,13, 6,24 Гц, 1H), 2,48-2,60 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,61 (ддд, J = 15,77, 11,86, 3,91 Гц, 1H), 1,24 (д, J = 5,62 Гц, 3H).

Приклад 1-147

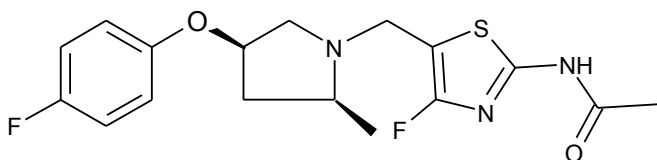


трет-бутил(2S,4R)-4-[[5-(2-метоксиетокси)-2-піридил]окси]-2-метилпіролідін-1-карбоксилат: Суміш трет-бутил(2S,4R)-4-[(5-фтор-2-піридил)окси]-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (200 мг, 675 мкмоль), 2-метоксиетанолу (257 мг, 3,37 ммоль, 264 мкл), t-бутоксид калію (152 мг, 1,35 ммоль) в ДМСО (8,00 мл) перемішували при 120 °С протягом 12 годин. Реакційну суміш екстрагували (EtOAc 3 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали над SiO₂ (петролейний етер/EtOAc = 3/1) з отриманням трет-бутил(2S,4R)-4-[[5-(2-метоксиетокси)-2-піридил]окси]-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (79 мг, вихід 33 %). РХ-МС (ІЕР): [M+H] 353.

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((4-(2-метоксиетокси)піридил-2-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно прикладу 1-22 з трет-бутил(2S,4R)-4-[[5-(2-метоксиетокси)-2-піридил]окси]-2-метилпіролідін-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХМС (ІЕР): [M+H] 425. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,87 (д, J = 5,87 Гц, 1H), 6,54 (дд, J = 5,87, 1,96 Гц, 1H), 6,29 (д, J = 1,71 Гц, 1H), 5,12-5,29 (м, 1H), 4,08-

4,21 (м, 2H), 3,96 (шир. д, J = 14,43 Гц, 1H), 3,69-3,79 (м, 2H), 3,55 (шир. д, J = 14,43 Гц, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,11 (шир. дд, J = 11,25 Гц, 1H), 2,65 (шир. дд, J = 11,13, 6,24 Гц, 1H), 2,47-2,61 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,52-1,69 (м, 1H), 1,24 (шир. д, J = 5,38 Гц, 3H).

Приклад 1-148

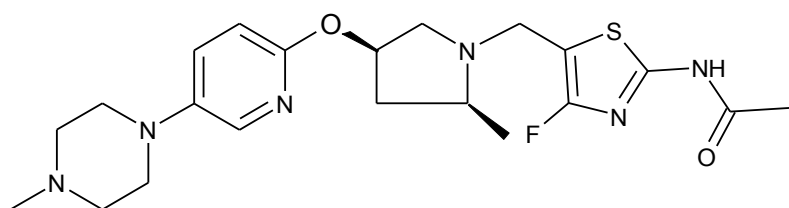


трет-бутил(2S,4R)-4-(4-фторфенокси)-2-метилпіролідін-1-карбоксилат: До розчину 4-фторфенолу (50 мг, 446 мкмоль) в ДМФ (5,00 мл) додавали гідрід натрію (36 мг, 892 мкмоль, чистота 60 %) при 25 °C і перемішували протягом 30 хвилин. Додавали трет-бутил(2S,4S)-2-метил-4-метилсульфонілоксипіролідін-1-карбоксилат (83 мг, 297 мкмоль) і суміш перемішували при 90 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили водою (15 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (2 x 15 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (2 x 15 мл), сольовим розчином (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали над SiO₂ (PE:EtOAc = 3:1) з одержанням трет-бутил(2S,4R)-4-(4-фторфенокси)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (35 мг, вихід 40 %).

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-(4-фторфенокси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід:

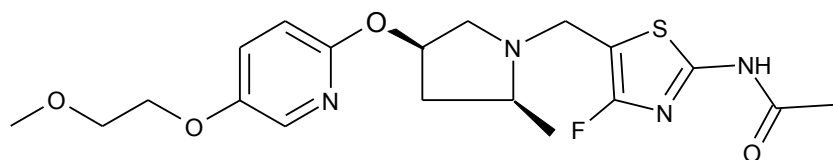
Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно прикладу 1-22 з трет-бутил(2S,4R)-4-(4-фторфенокси)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілітіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 368. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 10,73 (шир. с, 1H), 6,88-6,99 (м, 2H), 6,70-6,80 (м, 2H), 4,53-4,67 (м, 1H), 3,98 (д, J = 14,48 Гц, 1H), 3,66 (д, J = 14,87 Гц, 1H), 3,19 (д, J = 10,56 Гц, 1H), 2,61 (дд, J = 10,56, 5,87 Гц, 1H), 2,50-2,58 (м, 1H), 2,41-2,49 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,66-1,73 (м, 1H), 1,24 (д, J = 5,87 Гц, 3H).

Приклад 1-149



N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-((5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іл)окси)піролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно прикладу 1-146 з 1-метилпіперазину, трет-бутил(2S,4R)-4-((5-бромпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілітіазол-2-іл)ацетаміду. РХМС (ІЕР): [M+H] 449. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 7,73 (д, J = 2,88 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 9,01, 3,00 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 9,01 Гц, 1H), 5,13-5,23 (м, 1H), 3,95 (д, J = 14,51 Гц, 1H), 3,56 (д, J = 14,51 Гц, 1H), 3,06-3,15 (м, 5H), 2,49-2,70 (м, 7H), 2,34 (с, 3H), 2,15-2,21 (м, 4H), 1,52-1,69 (м, 1H), 1,23 (д, J = 5,63 Гц, 3H).

Приклад 1-150

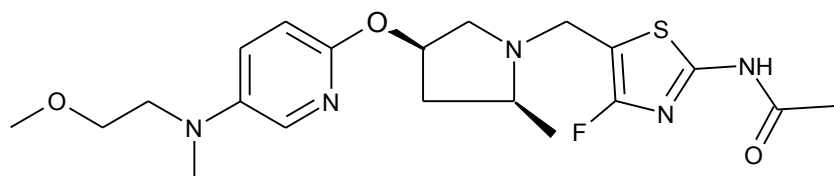


трет-бутил(2S,4R)-4-[[4-(2-метоксиетокси)-2-піридил]окси]-2-метилпіролідін-1-карбоксилат: трет-бутил(2S,4R)-4-[[4-фтор-2-піридил]окси]-2-метилпіролідін-1-карбоксилат (100 мг, 337 мкмоль) додавали до суміші 2-метоксиетанолу (51 мг, 675 мкмоль, 53 мкл), NaN (34 мг, 844 мкмоль, чистота 60 %) в ТГФ (5,00 мл). Суміш перемішували при 80 °C протягом 12 годин. Суміш гасили (NH₄Cl водн.), екстрагували (EtOAc 3 x 10 мл), промивали сольовим розчином (2 x 20 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням трет-бутил(2S,4R)-4-[[4-(2-метоксиетокси)-2-піридил]окси]-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (106 мг, вихід 88 %).

N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-(2-метоксиетокси)піридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як

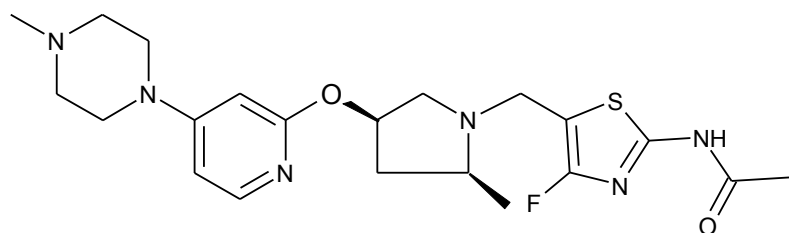
показано на схемі 2, з трет-бутил(2S,4R)-4-[[4-(2-метоксиетокси)-2-піридил]окси]-2-метилпіролідін-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХМС (ІЕР): [M+H] 425. ¹H ЯМР: (500 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,76 (д, J = 3,05 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 9,00, 3,05 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 9,00 Гц, 1H), 5,10-5,24 (м, 1H), 4,09 (дд, J = 5,26, 3,74 Гц, 2H), 3,97 (д, J = 14,65 Гц, 1H), 3,71 (дд, J = 5,34, 3,66 Гц, 2H), 3,58 (д, J = 14,65 Гц, 1H), 3,41 (с, 3H), 3,12 (д, J = 11,29 Гц, 1H), 2,68 (дд, J = 11,22, 6,33 Гц, 1H), 2,49-2,62 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,55-1,68 (м, 1H), 1,24 (д, J = 5,65 Гц, 3H).

Приклад 1-151



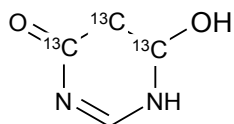
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((5-((2-метоксиетил)(метил)аміно)піридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно прикладу 1-146 з трет-бутил(2S,4R)-4-((5-бромпіридин-2-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату, 2-метоксиN-метилетан-1-аміну і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХМС (ІЕР): [M+H] 438. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,56 (д, J = 3,18 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 9,05, 3,18 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 5,08-5,17 (м, 1H), 3,95 (д, J = 14,67 Гц, 1H), 3,48-3,60 (м, 3H), 3,35-3,45 (м, 2H), 3,32 (с, 2H), 3,10 (шир. д, J = 11,25 Гц, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,65 (дд, J = 11,00, 6,36 Гц, 1H), 2,48-2,59 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,54-1,67 (м, 1H), 1,24 (д, J = 5,62 Гц, 3H).

Приклад 1-152



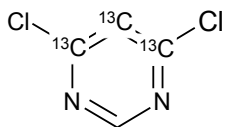
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-2-метил-4-(((4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іл)окси)піролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно прикладу 1-22 з 1-(2-фторпіридин-4-іл)-4-метилпіперазину, трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетаміду. РХМС (ІЕР): [M+H] 449. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,74 (д, J = 6,11 Гц, 1H), 6,51 (дд, J = 6,36, 2,20 Гц, 1H), 6,13 (д, J = 1,96 Гц, 1H), 5,14-5,21 (м, 1H), 3,97 (шир. д., J = 14,67 Гц, 1H), 3,56 (шир. д., J = 14,67 Гц, 1H), 3,33-3,39 (м, 4H), 3,11 (шир. д., J = 11,00 Гц, 1H), 2,65 (шир. дд, J = 11,13, 6,24 Гц, 1H), 2,51-2,60 (м, 5H), 2,35 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,54-1,67 (м, 2H), 1,24 (д, J = 5,62 Гц, 3H).

Проміжна сполука 16



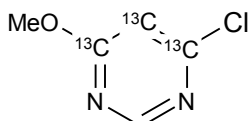
Піримідин-4,6-діол-4,5,6-¹³C₃: До суміші формамід (2,48 г, 2,19 мл, 55,2 ммоль) і розчину етилату натрію (26,0 г, 30 мл, 80,9 ммоль) в етанолі (21 % мас.) Додавали діетилмалонат-¹³C₃ (4,00 г, 3,72 мл, 24,5 ммоль) протягом 1 години при 65-70 °С. Суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли концентрованою водною HCl (5,6 мл) і водою (8,8 мл) при 0 °С. Отриманий осад фільтрували, промивали холодною водою і сушили при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,81 г; 99 %).

Проміжна сполука 17



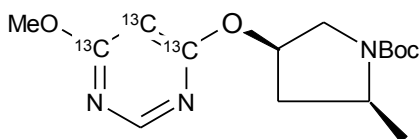
4,6-дихлорпіримідин-4,5,6- $^{13}\text{C}_3$: До розчину оксихлориду фосфору (40,4 г, 24,5 мл, 263 ммоль) додавали піримідин-4,6-діол-4,5,6- $^{13}\text{C}_3$ (2,82 г, 24,5 ммоль) однією порцією, а потім N,N-диметиланілін (4,75 г, 4,97 мл, 39,2 ммоль). Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску і виливали у воду (50 мл). Тверді речовини фільтрували і сушили, з отриманням 1,26 г зазначеної в заголовку сполуки. Розчин, що залишився, екстрагували за допомогою EtOAc (2 x 100 мл). Органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску отримуючи додатково 1,2 мг. Неочищені продукти об'єднували і очищали над SiO_2 з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,85 г, 50 %).

Проміжна сполука 18



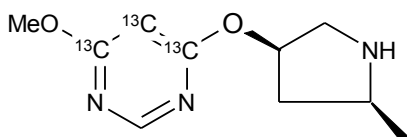
4-хлор-6-метоксипіримідин-4,5,6- $^{13}\text{C}_3$: Розчин метоксид натрію, приготований з натрію (95 мг, 4,11 ммоль) і метанолу (1,2 г, 1,53 мл, 38 ммоль), додавали по краплях до розчину 4,6-дихлорпіримідину-4,5,6- $^{13}\text{C}_3$ (624 мг, 4,11 ммоль) в метанолі (4,6 мл), підтримуючи температуру на рівні кімнатної температури. Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім додавали додаткову кількість метоксид натрію (0,5 екв.). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, а потім розбавляли DCM (12 мл) і промивали водою (10 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (426 мг, вихід 70 %).

Проміжна сполука 19



трет-бутил(2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл-4,5,6- $^{13}\text{C}_3$)окси)-2-метилпіролідін-1-карбоксилат: У тригорлу круглодонну колбу завантажували ТГФ (10,3 мл), повільно додавали NaH (60 % в мінеральному маслі, 0,43 г, 10,8 ммоль). Додавали трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилат (1,60 г, 7,71 ммоль) і суміш залишали перемішуватися протягом 30 хвилин. В іншу круглодонну колбу завантажували 4-хлор-6-метоксипіримідин-4,5,6- $^{13}\text{C}_3$ (1,14 г, 7,71 ммоль) в ТГФ (3,43 мл). Розчин нагрівали до 60 °C і при цій температурі повільно додавали раніше згадану суміш. Отриману суміш нагрівали до 60 °C протягом 1,5 годин, а потім суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали насичений водн. розчин NH_4Cl (4 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували. Залишок очищали над SiO_2 з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,30 г, 54 %).

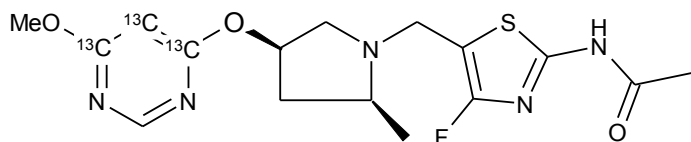
Проміжна сполука 20



4-метокси-6-(((3R,5S)-5-метилпіролідін-3-іл)окси)піримідин-4,5,6- $^{13}\text{C}_3$: У тригорлій круглодонній колбі розчиняли трет-бутил(2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл-4,5,6- $^{13}\text{C}_3$)окси)-2-метилпіролідін-1-карбоксилат (1,30 г, 4,20 ммоль) в ДХМ. Розчин охолоджували до 0 °C і по краплях додавали ТФО (2,90 г, 1,9 мл, 25,0 ммоль). Суміш залишали перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали іншу порцію ТФО (1,5 екв.) і продовжували перемішування при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш охолоджували до 0 °C. Додавали 2 M NaOH (водн.) до pH = 11. Шари розділяли і

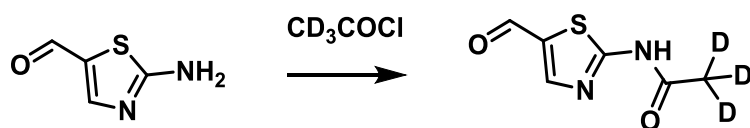
лужний водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2 x 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням 786 мг зазначеної в заголовку сполуки.

Приклад 1-153



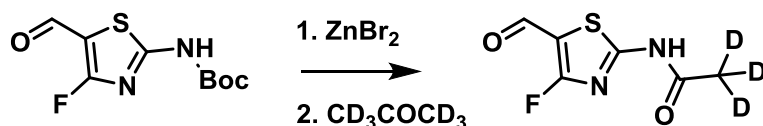
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл-4,5,6- $^{13}\text{C}_3$)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Триацетоксиборгідрид натрію (2,40 г, 11,1 ммоль), 4-метокси-6-(((3R,5S)-5-метилпіролідин-3-іл)окси)піримідин-4,5,6- $^{13}\text{C}_3$ (0,786 г, 3,70 ммоль) і оцтову кислоту (445 мг, 424 мкл, 7,41 ммоль) розчиняли в етилацетаті (15,7 г, 17 мл, 178 ммоль). Суміш нагрівали до 40 °С і перемішували протягом 5 хвилин при цій температурі. Потім однією порцією додавали N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетамід (718 мг, 3,81 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40-50 °С протягом 2 годин. Повільно додавали 1 М водний розчин HCl (5 мл). Шари розділяли і органічний шар знову екстрагували 1 М водним розчином HCl (10 мл). Об'єднані кислотні шари охолоджували до 0 °С і підлучували 2 М водним розчином NaOH (20 мл) до $\text{pH} = 11$. Осаджували тверду речовину; суміш перемішували і охолоджували до кімнатної температури перед додаванням до суміші ДХМ (50 мл); шари розділяли. Водний шар знову екстрагували ДХМ (50 мл) і об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного продукту (1,36 г). Тверду речовину суспендували в MeOH (5 мл) і перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 10 хвилин. Суміш фільтрували і тверду речовину промивали холодним MeOH з отриманням 485 мг зазначеної в заголовку сполуки. Розчин концентрували і в осад випадало більше твердої речовини. Цю тверду речовину фільтрували з отриманням додаткових 217 мг. Усього отримували 702 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХМС (ІЕР): $[\text{M} + \text{H}]$ 385,4.

Проміжна сполука 21



N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетамід-2,2,2- d_3 : До розчину 2-амінотіазол-5-карбальдегіду (491 мг, 3,83 ммоль) і піридину (930 мкл, 11 ммоль) в ДХМ (10 мл) по краплях додавали ацетил d_3 хлорид (550 мкл, 7,7 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів, потім упарювали насухо. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи етилацетат в дихлорметані в якості елюенту, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (452 мг, вихід 68 %). РХМС (ІЕР): $[\text{M} + \text{H}]$ 174,1. ^1H ЯМР: (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,93 (с, 1H), 8,23 (с, 1H).

Проміжна сполука 22



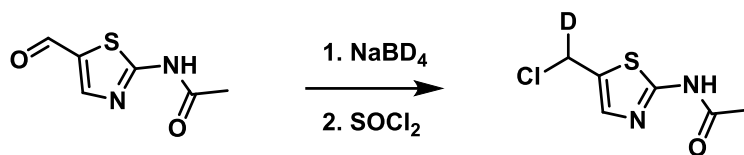
N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетамід-2,2,2- d_3 :

Етап 1: 2-аміно-4-фтортіазол-5-карбальдегід: Бромід цинку (1,38 г, 6,13 ммоль) додавали до суміші трет-бутил (4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)карбамату (503 мг, 2,04 ммоль) в ДХМ (12,5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом ночі, потім охолоджували до кімнатної температури. Видаляли 20 % суміші. Частину суміші, що залишилася, розбавляли етером і фільтрували, потім промивали етером з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (376 мг, вихід 158 %, скоригований) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. РХМС (ІЕР): $[\text{M} + \text{H}]$ 146,9. ^1H ЯМР: (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,60 (с, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -95,27 (шир. с, 1F).

Етап 2: N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетамід-2,2,2- d_3 : 2-аміно-4-фтортіазол-5-карбальдегід (100 мг, 0,684 ммоль) і піридин (170 мкл, 2,1 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) охолоджували до 0 °С. Повільно додавали ангідрид оцтової кислоти-2,2,2- d_3 (130 мкл, 1,4 ммоль), потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. Реакційну суміш упарювали, потім залишок розділяли між водою і етилацетатом. Органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над

сульфатом магнію, фільтрували і упарювали. Зразок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (23 мг, вихід 18 % або вихід 28 % за 2 етапи). ^1H ЯМР: (600 МГц, метанол- d_4) δ 9,89 (с, 1H). ^{19}F ЯМР: (565 МГц, метанол- d_4) δ -100,90 (шир. с, 1F).

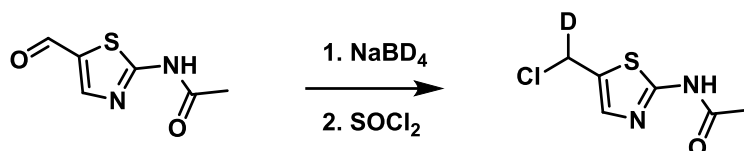
Проміжна сполука 23



N-(5-(хлорметил-d)тіазол-2-іл)ацетамід:

Етап 1: N-(5-(гідроксиметил-d)тіазол-2-іл)ацетамід: до розчину N-(5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду (300 мг, 1,76 ммоль) в MeOH (3,3 мл) і ТГФ (5,0 мл), перемішуються при 0 °С, повільно додавали бородейтерид натрію (147 мг, 3,51 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl . Реакційну суміш концентрували і обробляли водним розчином NH_4Cl , екстрагували за допомогою EtOAc (3x), промивали насиченим розчином NaCl, сушили над MgSO_4 , фільтрували і упарювали з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (221 мг, вихід 72 %). РХ-МС (ІЕР): $[\text{M}+\text{H}]$ 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).

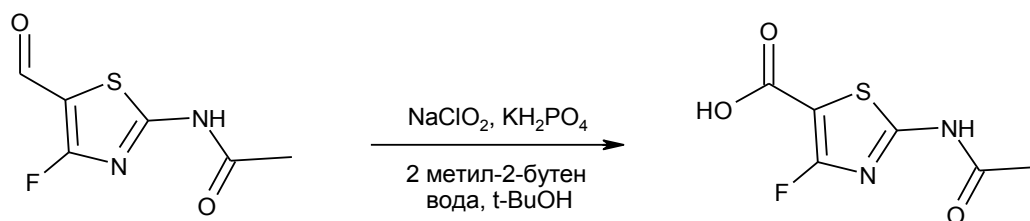
Проміжна сполука 24



N-(5-(хлорметил-d)тіазол-2-іл)ацетамід:

Етап 1: N-(5-(гідроксиметил-d)тіазол-2-іл)ацетамід: до розчину N-(5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду (300 мг, 1,76 ммоль) в MeOH (3,3 мл) і ТГФ (5,0 мл), перемішуються при 0 °С, повільно додавали бородейтерид натрію (147 мг, 3,51 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl . Реакційну суміш концентрували і обробляли водним розчином NH_4Cl , екстрагували за допомогою EtOAc (3x), промивали насиченим розчином NaCl, сушили над MgSO_4 , фільтрували і упарювали з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (221 мг, вихід 72 %). РХ-МС (ІЕР): $[\text{M}+\text{H}]$ 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).

Проміжна сполука 25



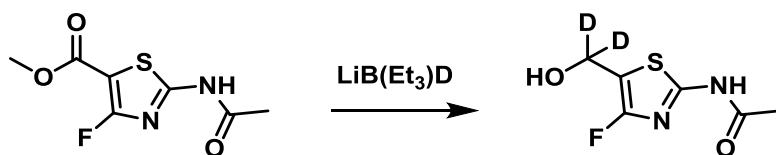
2-ацетамідо-4-фтортіазол-5-карбонова кислота: До перемішуваної суміші N-(4-фтор-5-формілтіазол-2-іл)ацетаміду (500 мг, 2,66 ммоль), розчину монофосфату калію (1,09 г, 7,98 ммоль) у воді (5,0 мл) і 2 метил-2-бутену (3,7 мл, 35 ммоль) в трет-бутанолі (28 мл) по краплях додавали хлорит натрію (1,80 г, 16,0 ммоль, чистота 80 %) у воді (3,0 мл) при охолодженні на льодяній бані. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали етилацетат і суміш промивали 5 % розчином лимонної кислоти, потім насиченим розчином хлориду натрію. Органічні речовини сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали. Зразок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-50 % метанол у метиленхлориді в якості елюенту. Виділяли 450 мг виділеної речовини, що містить 25 % вихідного матеріалу. 320 мг повторно очищали препаративною ВЕРХ (ACN/ H_2O , 0,1 % модифікатор ТФО) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (174 мг, вихід 45 %). РХ-МС (ІЕР): $[\text{M}+\text{H}]$ 205,0. ^1H ЯМР: (400 МГц, метанол- d_4) δ 2,22 (с, 3H). ^{19}F ЯМР: (376 МГц, метанол- d_4) δ -97,03 (с, 1F).

Проміжна сполука 26



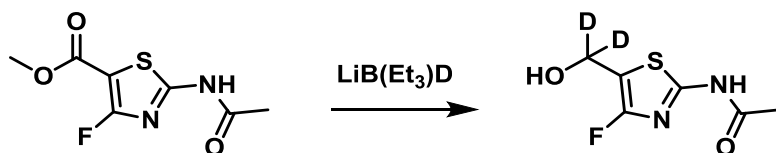
Метил-2-ацетамідо-4-фтортіазол-5-карбоксилат: У флаконі об'ємом 20 мл розчиняли 2-ацетамідо-4-фтортіазол-5-карбонову кислоту (50 мг, 0,25 ммоль) і оксалілхлорид (26 мкл, 0,31 ммоль) в ацетонітрилі (1,0 мл). Через 5 хвилин по краплях додавали ДМФ (10 мкл, 0,13 ммоль) при кімнатній температурі з виділенням великої кількості газу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Метанол (1,0 мл) додавали однією порцією і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі, а потім отриманий залишок розбавляли EtOAc і промивали насиченим розчином NaHCO₃, а потім сольовим розчином. Органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і упарювали у вакуумі з отриманням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки (33 мг, вихід 63 %). PX-МС (IEP): [M+H] 219,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) δ 3,83 (с, 3H), 2,22 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР: (376 МГц, метанол-d₄) δ -96,25 (с, 1F).

Проміжна сполука 27



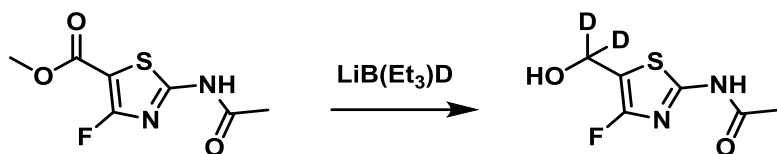
N-(4-фтор-5-(гідроксиметил-d₂)тіазол-2-іл)ацетамід: До перемішуваної суміші метил-2-ацетамідо-4-фтортіазол-5-карбоксилату (33 мг, 0,15 ммоль) в толуені (1,0 мл) повільно додавали триетилбородейтерид літію (310 мкл, 1М в ТГФ) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували 1 годину при кімнатній температурі, потім охолоджували до 0 °С і повільно додавали додаткову кількість триетилбородейтериду літію (310 мкл, 1М в ТГФ). Реакційну суміш перемішували протягом 3 днів при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і дуже повільно додавали метанол (0,2 мл), а потім 5 % розчин лимонної кислоти (4 мл) (з виділенням газу). Суміш перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, потім екстрагували етилацетатом, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали. Очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи етилацетат у гептані в якості елюенту, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (11 мг, вихід 38 %). PX-МС (IEP): [M+H] 193,1. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 2,18 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР: (376 МГц, метанол-d₄) δ -118,83 (с, 1F).

Проміжна сполука 28



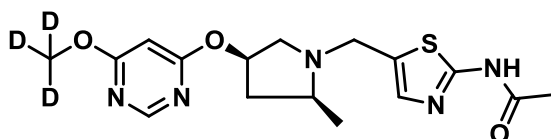
N-(4-фтор-5-(гідроксиметил-d₂)тіазол-2-іл)ацетамід: До перемішуваної суміші метил-2-ацетамідо-4-фтортіазол-5-карбоксилату (33 мг, 0,15 ммоль) в толуені (1,0 мл) повільно додавали триетилбородейтерид літію (310 мкл, 1М в ТГФ) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували 1 годину при кімнатній температурі, потім охолоджували до 0 °С і повільно додавали додаткову кількість триетилбородейтериду літію (310 мкл, 1М в ТГФ). Реакційну суміш перемішували протягом 3 днів при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і дуже повільно додавали метанол (0,2 мл), а потім 5 % розчин лимонної кислоти (4 мл) (з виділенням газу). Суміш перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, потім екстрагували етилацетатом, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали. Очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи етилацетат у гептані в якості елюенту, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (11 мг, вихід 38 %). PX-МС (IEP): [M+H] 193,1. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 2,18 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР: (376 МГц, метанол-d₄) δ -118,83 (с, 1F).

Проміжна сполука 29



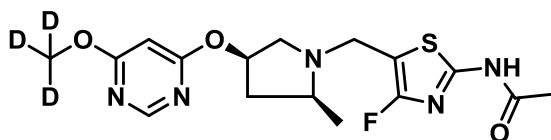
N-(4-фтор-5-(гідроксиметил- d_2)тіазол-2-іл)ацетамід: До перемішуваної суміші метил-2-ацетамідо-4-фтортіазол-5-карбоксилату (33 мг, 0,15 ммоль) в толуені (1,0 мл) повільно додавали триетилбородейтерид літію (310 мкл, 1М в ТГФ) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували 1 годину при кімнатній температурі, потім охолоджували до 0 °С і повільно додавали додаткову кількість триетилбородейтериду літію (310 мкл, 1М в ТГФ). Реакційну суміш перемішували протягом 3 днів при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і дуже повільно додавали метанол (0,2 мл), а потім 5 % розчин лимонної кислоти (4 мл) (з виділенням газу). Суміш перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, потім екстрагували етилацетатом, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали. Очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи етилацетат у гептані в якості елюенту, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (11 мг, вихід 38 %). РХ-МС (ІЕР): $[M+H]$ 193,1. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 2,18 (с, 3H). ^{19}F ЯМР: (376 МГц, метанол- d_4) δ -118,83 (с, 1F).

Приклад 1-154



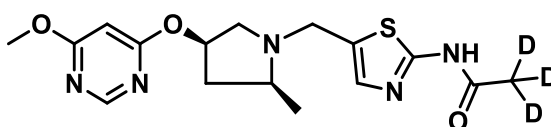
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-(метоксид $_3$)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату, 4-бром-6-(метоксид $_3$)піримідину і N-(5-(хлорметил)тіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): $[M+H]$ 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).

Приклад 1-155



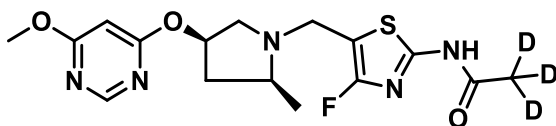
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-(метоксид $_3$)піримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату, 4-бром-6-(метоксид $_3$)піримідину і N-(5-(хлорметил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): $[M+H]$ 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). ^{19}F ЯМР: (376 МГц, метанол- d_4) δ -117,94 (с, 1F).

Приклад 1-156



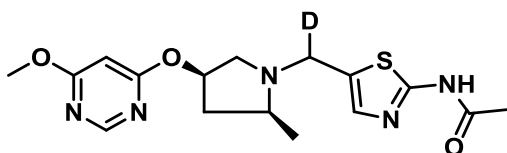
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід-2,2,2- d_3 : Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-формілтiazол-2-іл)ацетамід-2,2,2- d_3 . РХ-МС (ІЕР): $[M+H]$ 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).

Приклад 1-157



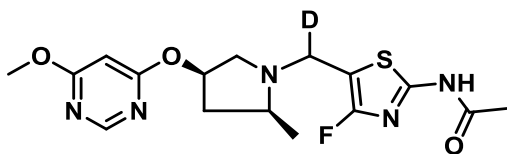
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід-2,2,2-d₃ трифторацетатна сіль: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(4-фтор-5-формілтiazол-2-іл)ацетамід-2,2,2-d₃. PX-МС (ІЕР): [M + H] 385,2. ¹H ЯМР: (600 МГц, метанол-d₄) 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-d₄) δ -77,14 (шир. с, 3F), -110,91 (шир. с, 1F).

Приклад 1-158



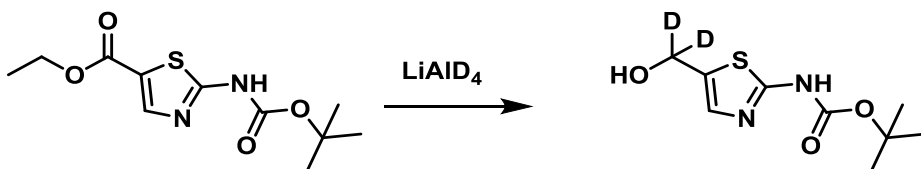
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-(хлорметил-d)тіазол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (ІЕР): [M + H] 365,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-159



N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил-d)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-(хлорметил-d)-4-фтортіазол-2-іл)ацетаміду. PX-МС (ІЕР): [M + H] 383,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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-d₄) δ -117,92 (шир. с, 1F).

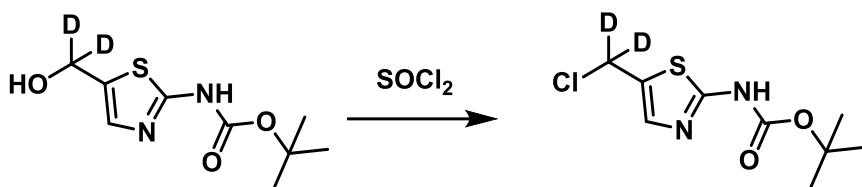
Проміжна сполука 30



Трет-бутилбутил (5-(гідрометил-d₂)тіазол-2-іл)карбамат: дейтерид літію-алюмінію (54 мг, 1,3 ммоль) додавали до розчину етил-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-5-карбоксилату (300 мг, 1,10 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при температурі 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, потім розбавляли 5 мл етеру, охолоджували до 0 °С і обережно гасили, додаючи по краплях воду (55 мкл). Через 10 хв додавали 15 % водний розчин NaOH (55 мкл), потім 165 мкл води. Ще через 10 хв суміш фільтрували через шар з CELITE®, промивали етером і фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи EtOAc в

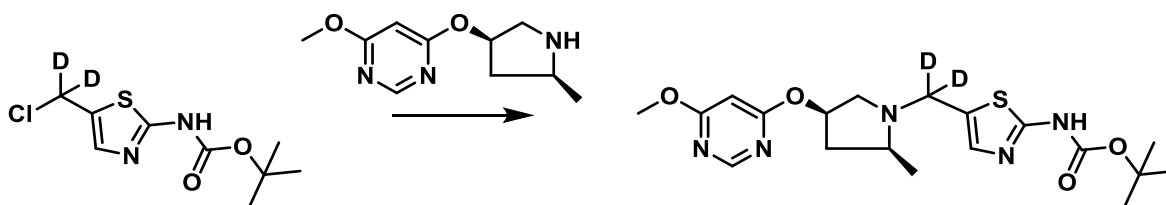
гептані в якості елюенту, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (93 мг, вихід 37 %). РХ-МС (ІЕР): [M+Na] 255,1. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,19 (с, 1H), 1,54 (с, 9H).

Проміжна сполука 31



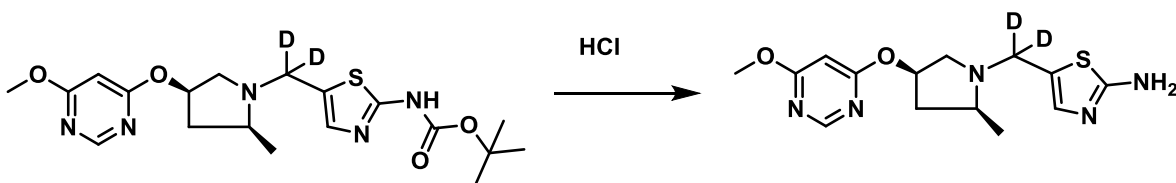
трет-бутил(5-(хлорметил-d₂)тіазол-2-іл)карбамат: Тіонілхлорид (120 мкл, 1,6 ммоль) додавали до суміші трет-бутил (5-(гідроксиметил-d₂)тіазол-2-іл)карбамату (93 мг, 0,40 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) при температурі 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год, потім концентрували у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (111 мг). РХ-МС (ІЕР): [M-C₄H₈+H] 191,1 для метилового етеру (зразок для РХ-МС в MeOH).

Проміжна сполука 32



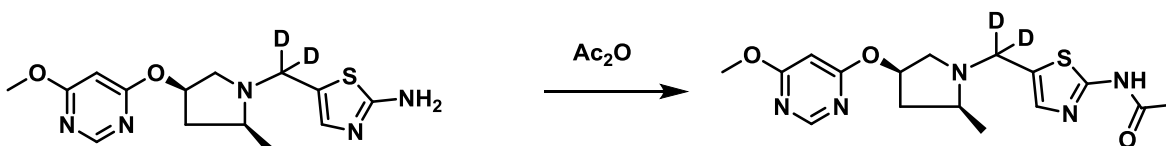
трет-бутил (5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метилд₂)тіазол-2-іл)карбамат: 4-метокси-6-(((3R,5S)-5-метилпіролідин-3-іл)окси)піримідин (93 мг, 0,44 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (1,0 мл) і по краплях додавали TEA (250 мкл, 1,8 ммоль). По краплях додавали трет-бутил (5-(хлорметил-d₂)тіазол-2-іл)карбамат (111 мг, 0,44 ммоль) у вигляді розчину в ацетонітрилі (2,0 мл). Через 2 години реакційну суміш випаровували досуха, розділяли між водою і етилацетатом. Органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над MgSO₄, фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи етилацетат/етанол (3:1) (з 2 % NH₄OH) гептані в якості елюенту, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (110 мг, вихід 59 %). РХ-МС (ІЕР): [M + H] 424,2. ¹H ЯМР: (600 МГц, метанол-d₄) 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 (дд, J = 3,67, 8,99, 13,02 Гц, 1H), 1,54 (с, 9H), 1,25 (д, J = 5,87 Гц, 3H).

Проміжна сполука 33



5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метилд₂)тіазол-2-аміногідрохлоридна сіль: трет-бутил(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метилд₂)тіазол-2-іл)карбамат (50 мг, 0,12 ммоль) розчиняли в ДХМ (1,0 мл) і до цього додавали хлороводень (0,30 мл, 4 М в діоксані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год, потім упарювали насухо і переганяли разом із ДХМ з отриманням зазначенням в заголовку сполуки у вигляді солі HCl. РХ-МС (ІЕР): [M+H]: 324,1.

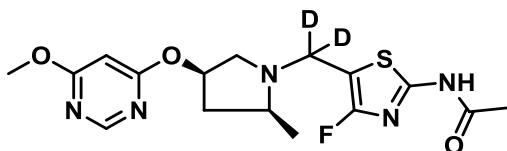
Приклад 1-160



N-(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метилд₂)тіазол-2-іл)ацетамід: 5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метилд₂)тіазол-2-аміно

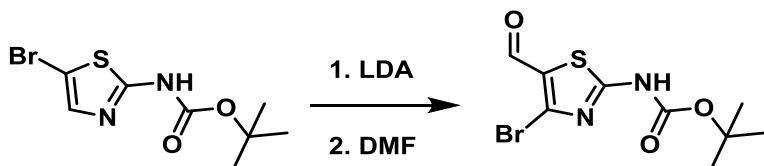
(0,12 ммоль, х гідрохлоридна сіль) розчиняли в ДХМ (2,0 мл) і піридині (50 мкл, 0,62 ммоль). До цього додавали оцтовий ангідрид (27 мкл, 0,29 ммоль), а потім додатково піридин (1 мл, 12 ммоль) і оцтовий ангідрид (35 мкл, 0,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім упарювали насухо, розбавляли водою, екстрагували за допомогою EtOAc, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали. Зразок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи етилацетат/етанол (3:1) (з 2 % NH₄OH) в гептані в якості елюенту, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (17 мг, вихід 32 % за 2 етапи). РХ-МС (ІЕР): [М+Н] 366,1. ¹Н ЯМР: (600 МГц, метанол-d₄) δ 8,34 (с, 1Н), 7,27 (с, 1Н), 6,13 (с, 1Н), 5,29-5,36 (м, 1Н), 3,92 (с, 3Н), 3,09 (д, J = 11,01 Гц, 1Н), 2,52 -2,68 (м, 3Н), 2,19 (с, 3Н), 1,58-1,68 (м, 1Н), 1,25 (д, J = 5,14 Гц, 3Н).

Приклад 1-161



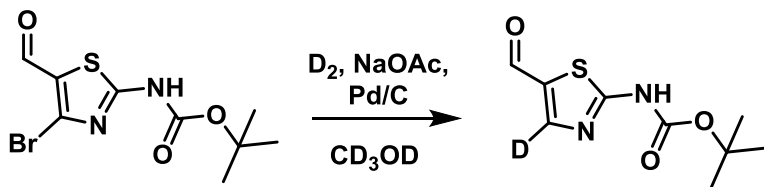
N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метилд₂)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як це показано на схемі 1, з трет-бутил(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилату, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-(хлорметил-д₂)-4-фтортіазол-2-іл)ацетаміду. РХ-МС (ІЕР): [М + Н] 384,2. ¹Н ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,35 (д, J = 0,75 Гц, 1Н), 6,13 (д, J = 1,00 Гц, 1Н), 5,27-5,38 (м, 1Н), 3,92 (с, 3Н), 3,13 (д, J = 11,55 Гц, 1Н), 2,68 (дд, J = 6,27, 11,29 Гц, 1Н), 2,51-2,63 (м, 2Н), 2,18 (с, 3Н), 1,56-1,66 (м, 1Н), 1,24 (д, J = 5,77 Гц, 3Н). ¹⁹F ЯМР: (376 МГц, метанол-d₄) δ -117,92 (с, 1F).

Проміжна сполука 34



Трет-бутил-бутил (4-бром-5-формілтiazол-2-іл) карбамат: До розчину діізопропіламіну (3,3 мл, 23 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С повільно додавали н-бутиллітій (14,8 мл, 1,6 М в гексані). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин, а потім повільно додавали трет-бутил(5-бромтіазол-2-іл)карбамат (2,00 г, 7,16 ммоль) у вигляді розчину в ТГФ (20 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С, після чого додавали ДМФ (1,8 мл, 23 ммоль). Розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали ЕА і воду, шари розділяли і органічні шари промивали сольовим розчином. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи етилацетат в гептані в якості елюенту, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,53 г, вихід 70 %). РХ-МС (ІЕР): [М+Н] 308,9 для ⁸¹Br. ¹Н ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,83 (с, 1Н), 1,56 (с, 9Н).

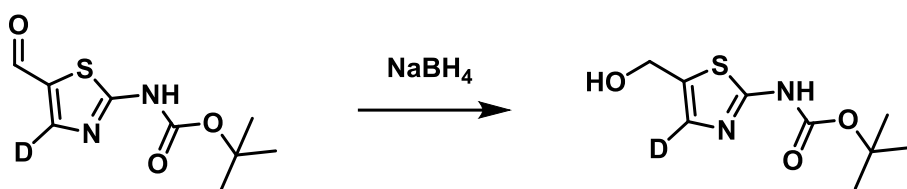
Проміжна сполука 35



трет-бутил (5-формілтiazол-2-іл-4-d)карбамат: У колбу в атмосфері азоту з сумішшю трет-бутил (4-бром-5-формілтiazол-2-іл)карбамату (202 мг, 0,66 ммоль) і ацетату натрію (113 мг, 1,38 ммоль) додавали паладій на вугіллі (91 мг, 10 %) і безводний метанол-d₄ (5,0 мл). У суспензію повільно барботували газоподібний дейтерій при перемішуванні протягом 15 хвилин, а потім реакційну колбу при інтенсивному перемішуванні з'єднували з балоном, заповненим газоподібним дейтерієм, протягом ночі. Паладієву чернь фільтрували і промивали метанолом. Фільтрат концентрували. Залишок переносили в воду, EtOAc. Органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (131

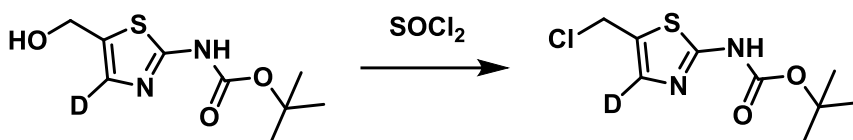
мг, вихід 87 %). РХ-МС (ІЕР): $[M-C_4H_8+H]$ 174,1. 1H ЯМР: (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,87 (с, 1H), 1,56 (с, 9H).

Проміжна сполука 36



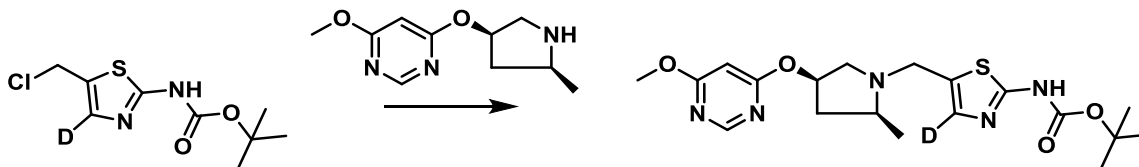
трет-бутил(5-(гідроксиметил)тіазол-2-іл-4d) карбамат: До перемішаного при 0 °С розчину трет-бутил(5-формілітіазол-2-іл-4d)карбамату (131 мг, 0,57 ммоль) в MeOH (1,4 мл) і ТГФ (2,2 мл) повільно додавали боргідрид натрію (58 мг, 1,5 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили, додаючи по краплях насичений водний розчин NH_4Cl (2 мл). Реакційну суміш концентрували і обробляли водним розчином NH_4Cl , екстрагували за допомогою EtOAc (3х), промивали насиченим розчином NaCl, сушили над $MgSO_4$, фільтрували і упарювали з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (128 мг, вихід 97 %). РХ-МС (ІЕР): $[M+Na]$ 254,1. 1H ЯМР: (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,68 (с, 2H), 1,54 (с, 9H).

Проміжна сполука 37



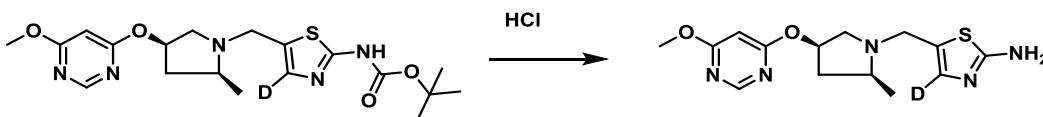
трет-бутил(5-(хлорметил)тіазол-2-іл-4d)карбамат: Тіонілхлорид (160 мкл, 2,2 ммоль) при 0 °С додавали до суміші трет-бутил(5-(гідроксиметил)тіазол-2-іл-4d)карбамату (128 мг, 0,55 ммоль) в ДХМ (1,4 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год, після чого концентрували у вакуумі з отриманням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (ІЕР): $[MC_4H_8+H]$ 190,1 для метилового етеру (зразок для РХ-МС в метанолі).

Проміжна сполука 38



трет-бутил(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-2-іл-4d) карбамат: 4-метокси-6-(((3R,5S)-5-метилпіролідін-3-іл)окси)піримідин (128 мг, 0,61 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (1,5 мл) і до нього по краплях додавали TEA (340 мкл, 2,45 ммоль). По краплях додавали трет-бутил(5-(хлорметил)тіазол-2-іл-4d)карбамат (0,55 ммоль) у вигляді розчину ацетонітрилу (1,5 мл) при перемішуванні. Через 2 години реакційну суміш випаровували досуха, розділяли між водою і етилацетатом. Органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над $MgSO_4$, фільтрували і упарювали. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи етилацетат/етанол (3:1) (з 2 % NH_4OH) в гептані в якості елюенту, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (177 мг, вихід 68 % за 2 етапи). РХ-МС (ІЕР): $[M + H]$ 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).

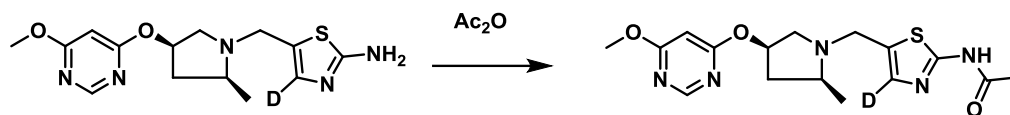
Проміжна сполука 39



5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)тіазол-4d-2-аміногідрохлоридна сіль: трет-бутил (5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідін-1-

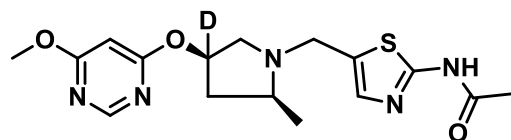
іл)метил)тіазол-2-іл-4d)карбамат (78 мг, 0,18 ммоль) розчиняли в ДХМ (1,5 мл) і хлороводні (460 мкл, 4М в діоксані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, після чого реакційну суміш упарювали досуха, спільно переганяли з 1X MeOH, потім спільно переганяли з 2X ДХМ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (ІЕР): [M+H] 323,1.

Приклад 1-162



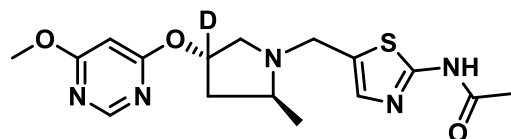
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-2-іл-4d)ацетамід: 5-(((2S,4R)-4((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)тіазол-4d-2-амін (0,18 ммоль, х гідрохлоридна сіль) розчиняли в ДХМ (1,5 мл) і піридині (1,0 мл). До цього додавали оцтовий ангідрид (52 мкл, 0,55 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім упарювали насуху, розбавляли водою, екстрагували за допомогою EtOAc, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи етилацетат/етанол (3:1) (з 2 % NH₄OH) в гептані в якості елюенту, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (22 мг, вихід 32 % за 2 етапи). РХ-МС (ІЕР): [M + H] 365,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-163



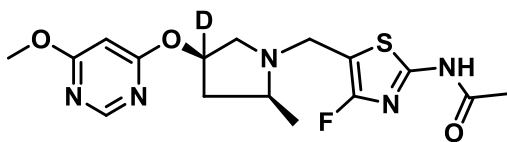
N-(5-(((2S,4R)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл-4d)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як показано на схемі 1, з трет-бутил (2S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилат-4d, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-(хлорметил)тіазол-2-іл)ацетаміду. Суміш продуктів розділяли на окремі діастереомери за допомогою ВЕРХ [XSelect CSH Prep C18 OBD 5 мкм, 30x100 мм; метод: (A) 95 % {H₂O} // (B) 5 % {ацетонітрил} з 0,2 % NH₄OH (початкові умови зберігаються протягом 0,5 хв), потім лінійний градієнт до 50 % (A)/50 % (B) більше 12 хв (швидкість потоку: 50 мл/хв)], потім SFC [CHIRALPAK AD-H 30x250 мм, 5 мкм; метод: 40 % IPA з 0,1 % DEA в CO₂ (швидкість потоку: 100 мл/хв, ABPR 120 бар, MBPR 60 фунт/кв. дюйм, температура колонки 40 °C)]. РХ-МС (ІЕР): [M + H] 365,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-164



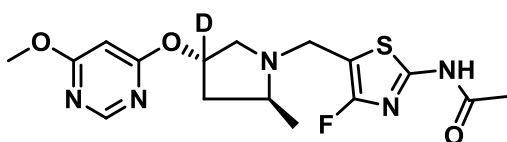
N-(5-(((2S,4S)-4-((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл-4d)метил)тіазол-2-іл)ацетамід. Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як на схемі 1, з трет-бутил (2S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилат-4d, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-(хлорметил)тіазол-2-іл)ацетаміду. Суміш продуктів розділяли на окремі діастереомери за допомогою ВЕРХ [XSelect CSH Prep C18 OBD 5 мкм, 30x100 мм; метод: (A) 95 % {H₂O} // (B) 5 % {ацетонітрил} з 0,2 % NH₄OH (початкові умови зберігаються протягом 0,5 хв), потім лінійний градієнт до 50 % (A)/50 % (B) більше 12 хв (швидкість потоку: 50 мл/хв)], потім SFC [CHIRALPAK AD-H 30x250 мм, 5 мкм; метод: 40 % IPA з 0,1 % DEA в CO₂ (швидкість потоку: 100 мл/хв, ABPR 120 бар, MBPR 60 фунт/кв. дюйм, температура колонки 40 °C)]. РХ-МС (ІЕР): [M + H] 365,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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).

Приклад 1-165



N-(4-фтор-5-(((2S,4R)-4((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл-4d)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як на схемі 1, з трет-бутил (2S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилат-4d, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-(хлорметил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетаміду. Суміш продуктів розділяли на окремі діастереомери за допомогою SFC [CHIRALPAK AD-H 30x250 мм, 5 мкм; метод: 45 % MeOH з 0,1 % DEA в CO₂ (швидкість потоку: 100 мл/хв, ABPR 120 бар, MBPR 40 фунт/кв. дюйм, температура колонки 40 °C)]. PX-МС (ІЕР): [M + H]⁺ 383,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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-d₄) δ -117,94 (с, 1F).

Приклад 1-166



N-(4-фтор-5-(((2S,4S)-4((6-метоксипіримідин-4-іл)окси)-2-метилпіролідин-1-іл-4d)метил)тіазол-2-іл)ацетамід: Зазначену в заголовку сполуку отримували аналогічно тому, як на схемі 1, з трет-бутил (2S)-4-гідрокси-2-метилпіролідин-1-карбоксилат-4d, 4-хлор-6-метоксипіримідину і N-(5-(хлорметил)-4-фтортіазол-2-іл)ацетаміду. Суміш продуктів розділяли на окремі діастереомери за допомогою SFC [CHIRALPAK AD-H 30x250 мм, 5 мкм; метод: 45 % MeOH з 0,1 % DEA в CO₂ (швидкість потоку: 100 мл/хв, ABPR 120 бар, MBPR 40 фунт/кв. дюйм, температура колонки 40 °C)]. PX-МС (ІЕР): [M + H]⁺ 383,2. ¹H ЯМР: (400 МГц, метанол-d₄) 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-d₄) δ -118,18 (с, 1F).

Біологічні дані

Біохімічний аналіз інгібування ферменту OGA

Рекомбінантний фермент OGA людини повної довжини був придбаний у компанії Origene. Субстрат 4-MUGlcNAc був придбаний у компанії Sigma. Усі інші реагенти були придбані у компанії Sigma або Fisher. Буфер для аналізу складався з буферної системи McIlvaine, pH 6,4 (0,2 M Na₂HPO₄, змішаний з 0,1 M лимонною кислотою) і 0,01 % БСА. Реакційна суміш містила 1 nM OGA, 100 мкМ 4-MUGlcNAc (K_m) і сполуки в кінцевому обсязі 10 мкл. Реакційну суміш інкубували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі, гасили 40 мкл 3M гліцину, pH 10 і вимірювали за допомогою зчитувального пристрою Perkin Elmer Envision для планшетів (екстинкції: 355 нм/Емісія: 460 нм). Сполуки тестували з 10-точковою дозозалежною відповіддю, починаючи з 20 мкМ з 4-разовим розведенням. Дані апроксимували з використанням GraphPad Prism з використанням 4-параметричної апроксимації зі змінним нахилом.

Опис клітинного MSD-аналізу OGA-Tau

Клітини HEK-293T трансфікували плазмідами OGT і Tau-V5 з використанням ліпофектаміну і вирощували протягом ночі. Наступного дня клітини збирали і повторно висівали з розрахунку 1x10⁵ клітин на лунку в 96-лункові планшети. Клітини інкубували протягом 4 годин при 37 °C, перш ніж додавали сполуку в концентрації 1 мкМ, з 3-разовими розведеннями при 10-точковому титруванні. Лункові планшети інкубували зі сполуками протягом ночі при 37 °C. На наступний день з лунок видаляли середовище обережною аспірацією і в кожен лунку додавали 120 мкл 1x буфера для лізису клітин, змішаного з протеазою і коктейлем фосфатаз. Заморожування-відтавання виконували при -80 °C, після чого перемішували перед перенесенням 50 мкл на планшети MSD, покриті антитілом V5-tag для захоплення тау-білка. Планшети MSD інкубували протягом ночі при 4 °C на шейкері для планшетів. На наступний день планшети промивали і інкубували з антитілом Tau-S400-GlcNAc протягом 2 годин, а потім виявляли з антитілом кролика Sulfo-tag. Остаточне зчитування проводили за допомогою зчитувального пристрою MSD 600. Дані аналізували з використанням GraphPad або Genedata, дані нормалізували і наносили на графік % активності залежно від логарифму концентрації

сполуки. Значення IC₅₀ були отримані із застосуванням чотирипараметричної підгонки.

Опис аналізу стабільності в мікросомах печінки щура

Сполуку (кінцева концентрація 1 мкМ) інкубували з мікросомами печінки щура (0,5 мг/мл) в 0,1 М натрій-фосфатному буфері (pH 7,4) плюс 3,3 мМ хлориду магнію в присутності або за відсутності 1 мМ нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФН) при 37 °С. Аліквоти (40 мкл) через 0, 5, 10, 15, 25 і 40 хвилин після додавання НАДФН (або додавання сполуки для реакцій за відсутності НАДФН) переносили в окремі лунки 96-лункового планшета, містять 40 нг/мл 8-циклопентил-1,3-дипропілксантину (CPDPX, внутрішній стандарт) в 160 мкл ацетонітрилу:метанолу (1:1 об/об). Планшети, що містять зразки, центрифугували (10 хвилин, 3220 x g) і 50 мкл супернатанту з кожної лунки переносили в лунку 96-лункового планшета з чистим аналітичним зразком, що містить 300 мкл суміші ацетонітрил/вода/мурашина кислота в співвідношенні 20:80:0,1, після чого безпосередньо вводили в систему PX/MC/MC для аналізу зразків.

Умови ВЕРХ і мас-спектрометра для аналізу стабільності

Система PX/MC/MC складалася з системи RapidFire® 300 з надвисокою пропускнуою спроможністю (Agilent Technologies, Санта-Клара, Каліфорнія), з'єднаної з мас-спектрометром Triple Quad 5500 (ABSciex, Фостер-Сіті, Каліфорнія). Завантаження зразка та промивання виконували на картриджі RapidFire® C4 з використанням 0,1 % мурашиної кислоти у воді в якості рухомої фази А і елюювання зразка з використанням 0,1 % мурашиної кислоти в суміші ацетонітрил:метанол (1:1 об/об) в якості рухомої фази В.

Таблиця 1

Робочі параметри RapidFire®:

Програмна послідовність процесу за допомогою RapidFire®	Тривалість (мс)	Рухома фаза	Швидкість потоку (мл/хв)
Розпилення	1200	А	1,0
Завантаження/Промивання	4000	А	1,0
Елюювання	7000	В	1,0
Повторне урівноваження	500	А	1,0

Таблиця 2

Робочі параметри мас-спектрометра:

Параметри мас-спектрометра MRM Q1 (а.е.м.)	Q3 Mass (а.е.м.)	Утримання (мсек)	Потенціал розкладання	Енергія зіткнень	Напруга на виході зіткнень
305,2	263,1	50	180	30	15
					CPDPX

Параметр збудження	Установчий параметр
CAD газ	9
«Газова завіса»	30
Іонне джерело газу 1	60
Іонне джерело газу 2	70
Напруга іонного розпилення	5500
Температура	600

Аналіз даних.

CL_{int}, app (очевидний внутрішній кліренс) розраховували з використанням такого рівняння стабільності в мікросомах.

$$C_{int,app} = \frac{0,693}{T_{y2,invitro}} = \frac{\text{обсягінку баційної камери}}{\text{мг мікросомального білка}} = \frac{45\text{мг мікросомального білка}}{\text{грамів печінки}} = \frac{20^a \text{грамів печінки}}{\text{кг маси тіла}}$$

де «А» являє 45 г печінки/кг маси тіла щура.

CL_{int, app} (очевидний внутрішній кліренс) розраховували з використанням такого рівняння стабільності в гепатоцитах:

CL_{hep} (печінковий кліренс) розраховували з використанням такого рівняння для мікросом.

$$CL_{\text{hep}} = \frac{Q_h \times CL_{\text{int.app}}}{Q_h + CL_{\text{int.app}}}$$

з використанням 55 мл/хв/кг в якості Q_h (кровотік у печінці) для щура.

Опис аналізу коефіцієнта ефлюкса MDR1-MDCK

Моношари клітин MDR1-MDCK вирощували до злиття на мікропористих поліетерних мембранах в 96-лункових вставних планшетах Corning. Буфер для аналізу проникності являв собою збалансований сольовий розчин Генкса, що містить 10 мМ HEPES при pH 7,4. Лоперамід (1 мкМ) використовували в якості позитивного контролю субстрату Р-гр. Пропранолол і бестатин (1 мкМ) використовували в якості компараторів із високою і низькою проникністю відповідно.

Тестовані сполуки або позитивний контроль субстрату Р-гр/компаратори проникності додавали до відповідних апікальних і базолатеральних камер для двоспрямованої оцінки проникності. Приймальний буфер (буфер перенесення з додаванням 1 % бичачого сироваткового альбуміну) додавали до відповідних прийомних камер. Клітини MDR1-MDCK інкубували з тестованими сполуками при 37 °C з 5 % CO₂ протягом 2 годин. Зразки збирали з донорської камери як через 0, так і через 120 хвилин, а з приймальної камери — через 120 хвилин. Концентрації тестованої і контрольної сполуки визначали за допомогою аналізу РХ-МС/МС. Кожне визначення виконували в трьох повторностях. Очевидна проникаюча здатність (P_{app}), коефіцієнт ефлюкса і масовий баланс (відсоток вилучення) розраховували в такий спосіб.

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

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

$$\text{Коефіцієнт ефлюкса} = P_{\text{app(B-A)}} / P_{\text{app(A-B)}}$$

де:

dC_r/dt - сукупна концентрація в приймальному відділі залежно від часу в $\mu\text{мг} \cdot \text{с}^{-1}$

V_r - обсяг приймального відділу в см^3

V_d - обсяг відділу донора в см^3

A - площа вставки (0,143 см^2 для 96-лункової вставки)

C_E - розрахункова експериментальна концентрація (час = 0) дозувального розчину

C_r^{final} - концентрація приймача в кінці інкубаційного періоду

C_d^{final} - концентрація донора в кінці інкубаційного періоду.

У наступній таблиці 1 показані дані про активність деяких сполук за цим винаходом. У деяких випадках аналізу інгібування OGA, коефіцієнта ефлюкса в MDR1-MDCK і стабільності в мікросомах печінки щура були повторені, і всякий раз, коли остаточні дані в подальших аналізах були різними, дані представлені нижче і відзначені зірочкою (*). Символ «-» означає, що дані відсутні.

Приклад	Біохімічний IC ₅₀ OGA (нМ)	OGA (S400 O- GLCNAC) IC ₅₀ ($\mu\text{М}$)	Коефіцієнт ефлюкса 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	88

			12,4*	
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

Хоча ми описали низку варіантів здійснення цього винаходу, очевидно, що наші основні приклади можуть бути змінені для надання інших варіантів здійснення, в яких застосовуються сполуки і способи за цим винаходом. Отже, слід розуміти, що обсяг цього винаходу повинен визначатися прикладеною формулою винаходу, а не конкретними варіантами здійснення, які були представлені в якості прикладу.

Вміст всіх посилань (включно з посиланнями на літературні джерела, видані патенти, опубліковані заявки на патенти і заявки на патенти, що одночасно розглядаються), процитовані в цій заявці, цим повністю включені в цей документ за допомогою посилання. Якщо не вказано інше, всі технічні і наукові терміни, що використовуються в цьому документі, мають значення, відомі спеціалісту в цій області техніки.