

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045014**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.26

(21) Номер заявки
202092899

(22) Дата подачи заявки
2019.06.25

(51) Int. Cl. *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

(31) 62/690,540

(32) 2018.06.27

(33) US

(43) 2021.05.14

(86) PCT/US2019/038895

(87) WO 2020/005877 2020.01.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПиТиСи ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(56) WO-A1-2017175068
WO-A2-2009114874
WO-A1-2010071819
US-A1-2009163464
WO-A1-2009126635
EP-A2-2560008
WO-A1-2017100726

(72) Изобретатель:
**Чжан Наньцзин, Бабу Суреш,
Барраза Скотт Дж., Бхаттачария
Анурадха, Чэнь Гуанмин, Карп
Гари Митчелл, Кэссик Эндрю Дж.,
Мадзотти Энтони Р., Моон Йоунг-
Чоон, Нарасимхан Яна, Сидоренко
Надя, Турпофф Энтони, Уолл Мэттью
Дж., Янь Умин (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к конкретным замещенным бензотиазольным соединениям, их солевым формам, способу лечения или облегчения болезни Гентингтона и к способам применения таких соединений, их солевых форм или композиций для лечения или облегчения болезни Гентингтона.

B1

045014

**045014
B1**

Аспект настоящего изобретения относится к соединениям, их формам и к способам применения таких соединений или их форм, используемых для лечения или облегчения болезни Гентингтона. В частности, другой аспект настоящего изобретения относится к замещенным соединениям бензотиазола, их формам и способам применения таких соединений, их форм, используемых для лечения или облегчения болезни Гентингтона.

Уровень техники

Болезнь Гентингтона (HD) представляет собой прогрессирующее, аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание мозга, имеющее симптомы, характеризующиеся непроизвольными движениями, когнитивным нарушением и психическим нарушением. Смерть, обычно вызываемая пневмонией или ишемической болезнью сердца, происходит, как правило, через 13-15 лет после появления симптомов. Распространенность болезни Гентингтона (HD) составляет от трех до семи случаев на 100000 населения Западной Европы. В Северной Америке, по оценке 30000 людей имеют болезнь Гентингтона, при этом еще 200000 людей подвергаются риску наследования заболевания от пораженного этим заболеванием родителя. Заболевание вызывается непрерывным ростом числа тринуклеотидных CAG-повторов в "мутантном" гентингтине, белке, закодированном геном Htt, что приводит к продукции НТТ (Htt белка) с увеличенным количеством удлинений полиглутаминовых (polyQ) остатков, также известных как последовательность "CAG-повторов". В настоящее время не существует синтетических препаратов, воздействующих на истинную причину заболевания, что обуславливает высокую неудовлетворенную потребность в лекарственных препаратах, которые могли бы применяться для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD). Следовательно, все еще остается необходимость в выявлении и разработке синтетических соединений для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD).

Полное содержание всех цитируемых в изобретении документов включено в настоящее изобретение путем ссылки на эти документы.

Сущность изобретения

Аспект настоящего изобретения включает конкретные замещенные соединения бензотиазола или их солевые формы.

Аспект настоящего изобретения включает способ лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества замещенного соединения бензотиазола или его солевой формы.

Аспект настоящего изобретения включает способ применения замещенного соединения бензотиазола или его солевой формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества указанного соединения или его солевой формы.

Аспект настоящего изобретения включает способ применения замещенного соединения бензотиазола или его солевой формы в производстве лекарственного средства для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в этом.

Аспект настоящего изобретения включает способ применения замещенного соединения бензотиазола или его солевой формы в комбинированном продукте с одним или более терапевтическими средствами для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в этом.

Подробное описание изобретения

Аспект настоящего изобретения относится к конкретным соединениям бензотиазола или к их соевым формам.

Аспекты изобретения

Аспект соединения по изобретению или его солевая формы (где цифра 1 на номере соединения (#¹) указывает, что было выделена солевая форма) включает соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

Соединение	Название
1	6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
2	6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
3	6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1-метил-1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
4 ¹	2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
5 ¹	2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол

6 ¹	2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
7	6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензотиазол
8 ¹	N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
9	6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
10 ¹	2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
11 ¹	N-метил-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-амин
12 ¹	N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин
13 ¹	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин
14 ¹	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин
15 ¹	6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин
16	N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин
17	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин
18 ¹	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
19 ¹	2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин
20	N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
21	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
22 ¹	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
23	4-фтор-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
24	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-4-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
25 ¹	N-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин
26 ¹	N-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин
27 ¹	N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин
28 ¹	N, N-диметил-1-[6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензо-тиазол-2-ил]пиперидин-4-амин

29 ¹	1-[6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-пиперидин-4-амин
30 ¹	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
31	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
32	N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
33	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
34 ¹	6-(1Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
35 ¹	6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
36 ¹	5-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-амин
37	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
38 ¹	N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
39	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-2-амин
40 ¹	N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
41 ¹	2-(4-фторпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол
42 ¹	2-(азепан-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензо-тиазол
43 ¹	2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-б]пиридин
44 ¹	6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин
45 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин

045014

46 ¹	6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
47 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
48	N-метил-6-(2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
49 ¹	2-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
50 ¹	2-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
51 ¹	N-метил-6-[2-метил-7-(трифторметил)-2H-индазол-5-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
52	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
53 ¹	6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридазин
54	6-(7-этил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
55 ¹	6-(1,3-диметилпирроло[1,2-a]пиридин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
56	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-4-ил)-1,3-бензотиазол
57 ¹	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
58 ¹	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
59 ¹	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин
60 ¹	6-[2-метил-7-(трифторметил)-2H-индазол-5-ил]-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин
61 ¹	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин
62 ¹	2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил

63 ¹	N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
64	6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол
65 ¹	6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метил-1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
66 ¹	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2-метил-пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
67 ¹	6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(6-метил-1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
68 ¹	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол
70 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-1,3-бензоксазол
71 ¹	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
72 ¹	4-фтор-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
73 ¹	4-фтор-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
74 ¹	2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрил
75 ¹	6-(7-этил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин
76 ¹	6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин
77 ¹	6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин
78 ¹	5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-1Н-пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин
79 ¹	5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин

045014

80 ¹	6-(7-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
81 ¹	N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(2-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
82	6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
83	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
84 ¹	2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2H-индазол-7-карбонитрил
85	6-(7-этил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
86	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
87	N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
88	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
89	N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
90	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
91	5-{4-фтор-2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрил
92	6-[4-фтор-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин
93 ¹	6-(8-этил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
94 ¹	6-(2,4-диметил-1H-бензимидазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
95 ¹	6-(2-метил-1H-бензимидазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол

96	N-метил-6-[2-метил-8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]-пиридин-6-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
97 ¹	2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-имидазо[1,2-б]пиридазин
98 ¹	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
99 ¹	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
100 ¹	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-ол
101	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-7-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
102 ¹	5-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил
103 ¹	1-{5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-ил}метанамин
104 ¹	5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил
105	N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
106	6-[2-(1-этилпиперидин-4-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин
107	6-[4-фтор-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин
108	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин
109 ¹	2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]-пиримидин-5-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрил
110 ¹	5-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]-тиазоло[5,4-d]пиримидин
111 ¹	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
112	2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-1,3-бензоксазол

045014

113 ¹	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
114 ¹	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
115 ¹	2-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол
116	N-метил-6-[2-метил-8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]-пиридин-6-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
117	2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил
118	3-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин
119 ¹	2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенол
120	6-[4-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин
121	6-[2-(1,4-дiazепан-1-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин
122	5-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин
123	2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил
124	5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин
125	6-[2-(4,7-дiazаспиро[2,5]окт-7-ил)-4-фтор-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин
126	4-фтор-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
127	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-2-амин

045014

128	5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин
129	N-метил-5-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]-пиридин-2-амин
130 ¹	2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
131	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин
132 ¹	6-[2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
133 ¹	6-{4-фтор-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
134	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-ол
135 ¹	6-{2-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
136	N-метил-6-(2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]-пиридин-2-амин
137 ¹	2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
138 ¹	2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
139 ¹	2,8-диметил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-имидазо[1,2-b]пиридазин
140	2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил
141	N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]-пиразин-2-амин
142 ¹	2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
143	1-[6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ол

045014

144 ¹	6-{4-фтор-2-[(2R)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензо-тиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин
145 ¹	6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин
146 ¹	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин
147	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиперидин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиперидин-2-амин
148	2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиперидин-5-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил
149 ¹	2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиперидин-5-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
150	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин
151 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин
152 ¹	4-фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиперидин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
153 ¹	4-хлор-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
154 ¹	5-[4-хлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрил
155 ¹	N-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
156	2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-имидазо[1,2-a]пиримидин
157	3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиперидин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-6-амин
158	2-метил-5-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил
161 ¹	6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]-пиразин-2-амин

162	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]-пиразин-2-амин
163	2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил}имидазо[1,2-a]-пиридин-8-карбонитрил
164 ¹	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин
165 ¹	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-[(2S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин
166 ¹	6-[4-фтор-2-(октагидроиндолизин-7-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин
167 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-N,2-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин
168 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-N, N,2-триметилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин
169	2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-имидазо[1,2-a]пиразин
170	2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}имидазо[1,2-a]-пиридин-8-карбонитрил
171	5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]-пиримидин-2-амин
172 ¹	6-(7-циано-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-карбонитрил
173 ¹	2-метил-6-[2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
174 ¹	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин
175 ¹	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин
176 ¹	N-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин

177	5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-б]-пиридин-2-амин
178	2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил}имидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрил
179	2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрил
180	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло-[4,5-б]пиразин
181	2-метил-6-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-окси][1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-6-ил}имидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрил
182 ¹	6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин
183	5-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-д]-пиримидин-2-амин
184	5-(2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-д]-пиримидин-2-амин
185 ¹	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
186 ¹	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
187 ¹	8-(бензилокси)-6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин
188 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин
189 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ол
190 ¹	2-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол
191 ¹	4-фтор-6-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол

192 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(2,8-диметил-имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-1,3-бензо-тиазол-2-амин
193 ¹	2-метил-5-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил
194 ¹	6-[2-(1-азабицикло[2,2,2]окт-4-ил)-4-фтор-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
195 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-8-феноксимидазо[1,2-b]пиридазин
196 ¹	2-метил-6-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-5-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
197	5-(7-метокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]-пиримидин-2-амин
198 ¹	2-метил-6-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[4,5-c]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
199 ¹	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино][1,3]-тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]-пиридин-8-карбонитрил
200	4-фтор-6-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
201 ¹	6-{4-фтор-2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]-пиридазин-8-амин
202 ¹	4-фтор-6-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
203 ¹	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]-пиридин-8-карбонитрил
204 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[4,5-c]пиридин-2-амин
205 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-c]-пиридин-2-амин
206 ¹	5-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрил

207 ¹	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
208 ¹	5-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил
209 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
210 ¹	6-[4-фтор-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
211 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
212 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
213 ¹	5-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил
214 ¹	2-метил-5-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил
215 ¹	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
216 ¹	6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
217 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-2-амин
218 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]-пиримидин-2-амин
219 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоновая кислота
220 ¹	метил {6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил} ацетат
221 ¹	{6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил} уксусная кислота

222	2-метил-6-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
223 ¹	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-илокси][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрил
224 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-8-карбоксамид
225	6-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-4-фтор-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
226 ¹	6-{4-фтор-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензо-тиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
227 ¹	N-[(8-анти)-3-азабицикло[3,2,1]окт-8-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-2-амин
228 ¹	6-{2-[(8-анти)-3-азабицикло[3,2,1]окт-8-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо-[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
229 ¹	2-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин
230 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-8-карбонитрил
231 ¹	6-{4-фтор-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензо-тиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-8-карбонитрил
232 ¹	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
233	2-метил-5-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил
234	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
235 ¹	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-б]-пиридазин-8-карбонитрил
236 ¹	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-б]-пиридазин-8-карбоксамид

237 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-4-фтор-N-метил-6-(2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1,3-бензо-тиазол-2-амин
238	2-метил-5-(2-{метил[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло-[3,2,1]окт-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2H-индазол-7-карбонитрил
239	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
240	2-метил-6-(2-{метил[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло-[3,2,1]окт-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
241	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
242	6-{2-[этил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]-тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрил
243	N-этил-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]-пиримидин-2-амин
244	2-метил-5-(2-{[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2H-индазол-7-карбонитрил
245	2-метил-6-(2-{[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
246	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
247	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил][1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридин-2-амин
248 ¹	N-(азетидин-3-ил)-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин
249 ¹	5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин
250 ¹	4-фтор-N-метил-6-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин

045014

251 ¹	6-{2-[9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрил
252 ¹	5-{2-[9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил
253 ¹	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
254	5-{2-[(1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил
255	6-(2-[(1R)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]- (метил)амино)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
256 ¹	6-{2-[(1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино]- [1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
257 ¹	N-[(1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-2-амин
258 ¹	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин
259 ¹	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S,4R)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин
260 ¹	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-N-метил-6-(2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
261 ¹	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(2,8-диметилимидазо-[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
262 ¹	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
263 ¹	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
264 ¹	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(7-метокси-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин

265	5-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]-пиримидин-2-амин
266 ¹	2-метил-6-{2-[(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрил
267 ¹	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
268 ¹	2-метил-5-{2-[(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил
269 ¹	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
270	2-метил-6-{2-[метил(9-метил-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрил
271	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(9-метил-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
272	2-метил-5-{2-[метил(9-метил-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил
273	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(9-метил-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
274 ¹	2-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-b]-пиазин-6-ил}-5-(1H-пирозолил)фенол
275	2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-1,3-бензоксазол-4-карбонитрил
276 ¹	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-2-метилимидазо-[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
277 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-b]пиридин-2-амин

278 ¹	5-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрил
279 ¹	6-{2-[(3-экзо)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-2-метилимидазо-[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
280 ¹	N-[(3-экзо)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-b]пиридин-2-амин
281 ¹	5-{2-[(3-экзо)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрил
282 ¹	2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
283 ¹	2-{6-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино][1,3]-тиазоло-[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
284	N-[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин
285	6-(2-[[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил(метил)амино}{[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]
286 ¹	N-[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
287	5-(2-[[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил]-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрил(метил)амино){[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]
288 ¹	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин
289	N-[(1R)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин

290	6-(2-{{(1R)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил}- (метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1,3- бензоксазол-4-карбонитрил
291	6-(2-{{(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3- ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-2- метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
292	N-[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(8-фтор- 2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4- b]пиридин-2-амин
293	5-(2-{{(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3- ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-2-метил-2H- индазол-7-карбонитрил
294	N-[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(7-фтор- 2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]-тиазоло[5,4-b]пиридин-2- амин
295 ¹	N-(9-азабицикло[3,3,1]нонан-3-ил)-5-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5- ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин
296 ¹	6-(6,8-диметилимидазо[1,2-a]пиразин-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6- тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
297 ¹	6-(1,3-диметилпирроло[1,2-a]пиразин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6- тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
298	N-[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(7-фтор- 2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-2- амин
299	N-[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(2,8- диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-[1,3]тиазоло[4,5- с]пиридин-2-амин
300	N-[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-N-метил-6- (2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-2- амин
301 ¹	6-(2-{{(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3- ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метил-1,3- бензоксазол-4-карбонитрил

302 ¹	N-метил-6-(2-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
303	6-(2-{{(1R,3r,5S)-1,5-диэтил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
304	N-{{(1R,3r,5S)-1,5-диэтил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил}-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин
305	N-метил-6-(3-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
306 ¹	6-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
307 ¹	4-фтор-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол
308 ¹	N-метил-6-(2-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
309	2-метил-6-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
310	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридин
311	2-метил-5-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил
312	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин
313 ¹	2-метил-6-{2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
314 ¹	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин
315 ¹	2-метил-5-{2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил
316 ¹	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин

317 ¹	6-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
318 ¹	5-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил
319 ¹	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол
320	6-{4-фтор-2-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензо-тиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-в]пиридазин
321	6-{2-[(1-этилпиперидин-4-ил)окси]-4-фтор-1,3-бензо-тиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-в]пиридазин
322	N-[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-N-метил-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
323	N-[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-N-метил-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин
324 ¹	6-(2-{{(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил}-(метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
325 ¹	6-(2-{{(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил}-(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
326 ¹	N-[(1R,2S,3S,5S)-2-фтор-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
327 ¹	5-(1H-имидазол-1-ил)-2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол
328 ¹	3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин
329	5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол
330	5-(1H-имидазол-1-ил)-2-{6-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол

331 ¹	3-[2,5-дифтор-4-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин
332	5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-[6-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]фенол
333	2-{6-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
334 ¹	2-[6-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
335 ¹	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил]фенол
336 ¹	2-(6-{[(3R,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
337 ¹	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил]-фенол
338 ¹	2-[6-(2,6-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
339 ¹	2-[6-(7-метил-1,7-diazаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
340 ¹	2-[6-(7-метил-2,7-diazаспиро[4,4]нонан-2-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
341 ¹	2-[6-(2,7-diazаспиро[3,5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)фенол
342 ¹	2-(6-{[(3S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
343	2-{6-[метил(1-метилазетидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
344 ¹	2-{6-[(3aS,7aR)-октагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
345 ¹	2-(6-{метил[(1s,4s)-4-(метиламино)циклогексил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
346 ¹	2-(6-{[(3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол

347 ¹	2-{6-[(3aS,7aR)-5-метилоктагидро-1H-пирроло[3,2-с]-пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
348 ¹	2-(6-{метил[(3R)-пиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
349 ¹	2-(6-{метил[(3S)-пиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
350 ¹	2-(6-{метил[3-(метиламино)циклобутил]амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
351 ¹	2-(6-{[(1г,4г)-4-(диметиламино)циклогексил](метил)-амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
352 ¹	2-(6-{метил[(3S)-1-метилпиперидин-3-ил]амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
353 ¹	2-{6-[(азетидин-3-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
354 ¹	2-[6-(1,7-диазаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
355 ¹	2-{6-[(3,3-диметилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
356 ¹	2-{6-[(2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
357	2-{6-[(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
358	2-(6-{[(3R,4S)-3-фторпиперидин-4-ил](метил)амино}-[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
359 ¹	5-{2-[(2R,4г,6S)-2,6-диметилпиперидин-4-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,7-диметил[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин
360 ¹	2-{6-[метил(1,3,3-триметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
361 ¹	2-(6-{метил[(1s,3s)-3-(метиламино)циклобутил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
362 ¹	2-{6-[(3aR,7aS)-октагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол

363 ¹	2-[6-(1,6-дiazаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
364 ¹	2-(6-{{(1s,3s)-3-(диметиламино)циклобутил}(метил)-амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
365 ¹	2-(6-{{(3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил}(метил)амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
366	2-{6-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
367 ¹	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[(пирролидин-3-ил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол
368 ¹	2-[6-(2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенол
369 ¹	2-{6-[(3aR,7aS)-6-метилоктагидро-1Н-пирроло[2,3-с]-пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
370 ¹	2-[6-(6-метил-1,6-дiazаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
371 ¹	2-(6-{{(2S,4S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил}(метил)-амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
372 ¹	2-(6-{{(2S,4S)-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-4-ил}-(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
373	2-{6-[(1-метилпирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
374	2-{6-[метил(пирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
375	2-{6-[метил(1-метилпирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
376 ¹	2-(6-{метил[(1г,3г)-3-(метиламино)циклобутил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенол
377	5-{2-[(1,2-диметилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил
378	N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин

379	6-{2-[(1,2-диметилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрил
380 ¹	N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо-[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
381	2-(6-{[(3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
382	2-(6-{[(3S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
383	2-{6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
384	2-(6-{[1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
385	5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(6-метил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]фенол
386 ¹	2-{6-[(1S,6R)-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
387	5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(пирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}фенол
388 ¹	2-{6-[(1S,6R)-3-метил-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
389 ¹	2-{6-[(1R,6S)-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
390 ¹	2-{6-[(1R,6S)-3-метил-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
391	5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(1-метил-пирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}фенол
392	5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(7-метил-2,7-диаза-спиро[3,5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-фенол
393	2-{6-[метил(1-пропилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
394 ¹	2-(6-{метил[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
395 ¹	2-(6-{[(2S,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
396 ¹	2-(6-{метил[(2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
397 ¹	2-(6-{[(2R,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
398	2-{6-[(азепан-4-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)фенол и
399	2-(6-{[1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол.

Другой аспект соединения по изобретению или его формы представляет собой соль соединения, выбранная из группы, состоящей из следующих солей соединений:

Соединение	Название
4	2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
5	2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
6	2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
8	N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
10	2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
11	N-метил-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-амин гидрохлорид
12	N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин гидрохлорид
13	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин гидрохлорид
14	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин гидрохлорид
15	6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]-тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин гидрохлорид
18	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
19	2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина гидрохлорид
22	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
25	N-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин гидрохлорид
26	N-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин гидрохлорид
27	N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин гидрохлорид
28	N, N-диметил-1-[6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензо-тиазол-2-ил]пиперидин-4-амин гидрохлорид
29	1-[6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-пиперидин-4-амин гидрохлорид
30	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин гидрохлорид
34	6-(1Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид

35	6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
36	5-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин гидрохлорид
38	N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
40	N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
41	2-(4-фторпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
42	2-(азепан-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензо-тиазола гидрохлорид
43	2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-b]пиридина гидрохлорид
44	6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид
45	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид
46	6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид
47	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид
49	2-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
50	2-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
51	N-метил-6-[2-метил-7-(трифторметил)-2Н-индазол-5-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
53	6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиразин гидрохлорид
55	6-(1,3-диметилпирроло[1,2-a]пиразин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
57	6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
58	6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
59	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридина гидрохлорид
60	6-[2-метил-7-(трифторметил)-2Н-индазол-5-ил]-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридина гидрохлорид
61	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина гидрохлорид
62	2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид

63	N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
65	6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
66	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2-метил-пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
67	6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(6-метил-1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
68	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазола гидрохлорид
70	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-1,3-бензоксазола гидрохлорид
71	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
72	4-фтор-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
73	4-фтор-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
74	2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-6-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
75	6-(7-этил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид
76	6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид
77	6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид
78	5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-1Н-пиразоло[4,3-в]пиридина гидрохлорид
79	5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-в]пиридина гидрохлорид
80	6-(7-циклопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид

81	N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2-метил-пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
84	2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
93	6-(8-этил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
94	6-(2,4-диметил-1Н-бензимидазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
95	6-(2-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола дигидрохлорид
97	2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-имидазо[1,2-б]пиридазина гидрохлорид
98	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
99	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
100	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-ола гидробромид
102	5-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
103	1-{5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-ил}метанамина дигидрохлорид
104	5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
109	2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]-пиримидин-5-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
110	5-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидина гидрохлорид
111	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
113	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид

114	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
115	2-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
119	2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
130	2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола гидрохлорид
132	6-[2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-4-фтор-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид
133	6-{4-фтор-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-b]-пиридазина гидрохлорид
135	6-{2-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид
137	2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола гидрохлорид
138	2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
139	2,8-диметил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]имидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид
142	2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола гидрохлорид
144	6-{4-фтор-2-[(2R)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензо-тиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид
145	6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]-пиридазина гидрохлорид
146	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2-диметил-пиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
149	2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола гидрохлорид
151	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид

152	4-фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
153	4-хлор-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
154	5-[4-хлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
155	N-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
161	6-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-б]-пиразин-2-амин гидрохлорид
164	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-N-[(2S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
165	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-[(2S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
166	6-[4-фтор-2-(октагидроиндолizin-7-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин гидрохлорид
167	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-N,2-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин гидрохлорид
168	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-N,N,2-триметилимидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин гидрохлорид
172	6-(7-циано-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-карбонитрила гидрохлорид
173	2-метил-6-[2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-б]-пиразин-6-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
174	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразина гидрохлорид
175	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,6-диметил-пиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
176	N-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
182	6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразина гидрохлорид

185	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
186	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
187	8-(бензилокси)-6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид
188	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин гидрохлорид
189	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ола гидрохлорид
190	2-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
191	4-фтор-6-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
192	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
193	2-метил-5-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
194	6-[2-(1-азабицикло[2,2,2]окт-4-ил)-4-фтор-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид
195	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-8-феноксимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид
196	2-метил-6-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-5-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
198	2-метил-6-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[4,5-c]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
199	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино][1,3]-тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]-пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
201	6-{4-фтор-2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]-пиридазин-8-амин гидрохлорид
202	4-фтор-6-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид

203	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
204	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид
205	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амина гидрохлорид
206	5-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
207	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
208	5-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
209	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-амина гидрохлорид
210	6-[4-фтор-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид
211	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид
212	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амина гидрохлорид
213	5-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
214	2-метил-5-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
215	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид
216	6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид
217	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-2-амина гидрохлорид

218	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]-пиримидин-2-амин гидрохлорид
219	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоновой кислоты гидрохлорид
220	метил {6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил}ацетата гидрохлорид
221	{6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил}уксусной кислоты гидрохлорид
223	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-илокси]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
224	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамид трифторацетат
226	6-{4-фтор-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензо-тиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
227	N-[(8-анти)-3-азабицикло[3,2,1]окт-8-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-2-амин гидрохлорид
228	6-{2-[(8-анти)-3-азабицикло[3,2,1]окт-8-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
229	2-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразина гидрохлорид
230	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрила гидрохлорид
231	6-{4-фтор-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензо-тиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрила гидрохлорид
232	6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид
235	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)-амино]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрила гидрохлорид

236	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)-амино]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамид гидрохлорид
237	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-4-фтор-N-метил-6-(2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
248	N-(азетидин-3-ил)-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]-пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
249	5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидина гидрохлорид
250	4-фтор-N-метил-6-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
251	6-{2-[9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]-пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
252	5-{2-[9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
253	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид
256	6-{2-[(1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
257	N-[(1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-2-амин гидрохлорид
258	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
259	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S,4R)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
260	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-N-метил-6-(2-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид
261	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(2,8-диметилимидазо-[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид

262	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид
263	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид
264	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(7-метокси-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид
266	2-метил-6-{2-[(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
267	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид
268	2-метил-5-{2-[(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
269	6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(1,2,2,6,6-пента-метилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид
274	2-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-б]-пиразин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
276	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил}-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
277	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-б]пиридин-2-амина гидрохлорид
278	5-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
279	6-{2-[(3-экзо)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил}-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
280	N-[(3-экзо)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-б]пиридин-2-амина гидрохлорид
281	5-{2-[(3-экзо)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
282	2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид

283	2-{6-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
286	N-[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид
288	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-2-амина гидрохлорид
295	N-(9-азабицикло[3,3,1]нонан-3-ил)-5-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-амина гидрохлорид
296	6-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амина гидрохлорид
297	6-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амина гидрохлорид
301	6-(2-{{(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метил-1,3-бензоксазол-4-карбонитрила трифторацетат
302	N-метил-6-(2-метилимидазо[2,1-б][1,3]тиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин гидрохлорида
306	6-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазина гидрохлорид
307	4-фтор-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазола гидрохлорид
308	N-метил-6-(2-метилимидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид
313	2-метил-6-{2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
314	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид

315	2-метил-5-{2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
316	6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)-окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид
317	6-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
318	5-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
319	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазола гидрохлорид
324	6-(2-{[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила дигидрохлорид
325	6-(2-{[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила дигидрохлорид
326	N-[(1R,2S,3S,5S)-2-фтор-1,5-диметил-8-азабицикло-[3,2,1]октан-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]-пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид
327	5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенола формиат
328	3-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин формиат
331	3-[2,5-дифтор-4-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин формиат
334	2-[6-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола формиат
335	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил]фенола гидрохлорид
336	2-(6-{[(3R,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола формиат
337	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[6-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил]фенола гидрохлорид

338	2-[6-(2,6-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
339	2-[6-(7-метил-1,7-дiazаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
340	2-[6-(7-метил-2,7-дiazаспиро[4,4]нонан-2-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
341	2-[6-(2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенола формиат
342	2-(6-{{(3S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил}амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола формиат
344	2-{6-{{(3aS,7aR)-октагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
345	2-(6-{{метил[(1s,4s)-4-(метиламино)циклогексил}амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола дигидрохлорид
346	2-(6-{{[(3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола формиат
347	2-{6-{{(3aS,7aR)-5-метилоктагидро-1Н-пирроло[3,2-с]-пиридин-1-ил}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
348	2-(6-{{метил[(3R)-пиперидин-3-ил}амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
349	2-(6-{{метил[(3S)-пиперидин-3-ил}амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
350	2-(6-{{метил[3-(метиламино)циклобутил}амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дитрифторацетат
351	2-(6-{{[(1г,4г)-4-(диметиламино)циклогексил](метил)-амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
352	2-(6-{{метил[(3S)-1-метилпиперидин-3-ил}амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
353	2-{6-{{азетидин-3-ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
354	2-[6-(1,7-дiazаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид

355	2-{6-[(3,3-диметилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
356	2-{6-[(2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол- дигидрохлорид
359	5-{2-[(2R,4r,6S)-2,6-диметилпиперидин-4-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,7-диметил[1,3]оксазоло[5,4-b]-пиридина гидрохлорид
360	2-{6-[метил(1,3,3-триметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
361	2-(6-{метил[(1s,3s)-3-(метиламино)циклобутил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенола дигидрохлорид
362	2-{6-[(3aR,7aS)-октагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
363	2-[6-(1,6-диазаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
364	2-(6-{[(1s,3s)-3-(диметиламино)циклобутил](метил)-амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
365	2-(6-{[(3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола формиат
367	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(пирролидин-3-ил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенола формиат
368	2-[6-(2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)фенола формиат
369	2-{6-[(3aR,7aS)-6-метилоктагидро-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
370	2-[6-(6-метил-1,6-диазаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
371	2-(6-{[(2S,4S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил](метил)-амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
372	2-(6-{[(2S,4S)-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид

376	2-(6-{метил[(1г,3г)-3-(метиламино)циклобутил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола дигидрохлорид
380	N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин трифторацетат
386	2-{6-[(1S,6R)-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола трифторацетат
388	2-{6-[(1S,6R)-3-метил-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат
389	2-{6-[(1R,6S)-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат
390	2-{6-[(1R,6S)-3-метил-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат
394	2-(6-{метил[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат
395	2-(6-{[(2S,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола трифторацетат
396	2-(6-{метил[(2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола трифторацетат и
397	2-(6-{[(2R,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола трифторацетат.

Аспект настоящего изобретения включает способ лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества замещенного соединения бензотиазола или его солевой формы.

Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соли замещенного соединения бензотиазола.

Аспект настоящего изобретения включает применение замещенного соединения бензотиазола или его солевой формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.

Другой аспект настоящего изобретения включает применение соли замещенного соединения бензотиазола для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.

Аспект настоящего изобретения включает применение замещенного соединения бензотиазола или его солевой формы в производстве лекарственного средства для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.

Аспект настоящего изобретения включает применение замещенного соединения бензотиазола или его солевой формы в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами в фармацевтической композиции для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.

Определения химических терминов

Если конкретно не указано иное, то химические термины, применяемые на протяжении всего изложения настоящего изобретения, являются общепринятыми для любого обычного специалиста в данной области и имеют следующие указанные значения.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₁₋₆алкил" обычно относится к насыщенным углеводородным радикалам, имеющим от одного до восьми углеродных атомов в линейной или разветвленной цепи, включающим, но этим не ограничивая, метил, этил, н-пропил (также называемый пропилом или пропанилом), изопропил, н-бутил (также называемый бутилом или бутанилом), изобутил, вторбутил, трет-бутил, н-пентил (также называемый пентилом или пентанилом), н-гексил (также называемый гексилом или гексанилом), и другие подобные алкилы. В конкретных аспектах, C₁₋₆алкил включает, но этим не ограничивая, C₁₋₄алкил, C₁₋₂алкил и другие подобные алкилы. C₁₋₆алкильный радикал необязательно замещен с помощью описанных в изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₂₋₈алкенил" обычно относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, имеющим от двух до восьми углеродных атомов в линейной или разветвленной цепи и одну или более двойных связей углерод-углерод, включающим, но этим не огра-

ничивая, этенил (также называемый винилом), аллил, пропенил и другие подобные алкенилы. В конкретных аспектах, C_{2,8}-алкенил включает, но этим не ограничивая, C_{2,6}-алкенил, C_{2,4}-алкенил и другие подобные алкенилы. C_{2,8}-алкенильный радикал необязательно замещен с помощью описанных в изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "C_{2,8}-алкинил" обычно относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, имеющим от двух до восьми углеродных атомов в линейной или разветвленной цепи и одну или более тройных связей углерод-углерод, включающим, но этим не ограничивая, этинил, пропилил, бутинил и другие подобные алкинилы. В конкретных аспектах, C_{2,8}-алкинил включает, но этим не ограничивая, C_{2,6}-алкинил, C_{2,4}-алкинил и другие подобные алкинилы. C_{2,8}-алкинильный радикал необязательно замещен с помощью описанных в изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "C_{1,6}-алкокси" обычно относится к насыщенным углеводородным радикалам, имеющим от одного до восьми углеродных атомов в линейной или разветвленной цепи, формулы: -O-C_{1,6}-алкил, включающим, но этим не ограничивая, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, вторбутокси, трет-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и другие подобные алкокси. В конкретных аспектах, C_{1,6}-алкокси включает, но этим не ограничивая, C_{1,4}-алкокси, C_{1,2}-алкокси и другие подобные алкокси. C_{1,6}-алкоксильный радикал необязательно замещен с помощью описанных в изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₃₋₁₀-циклоалкил" обычно относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому углеводородному радикалу, включающему, но этим не ограничивая, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктил, 1Н-инданил, инденил, тетрагидронафталенил и другие подобные циклоалкилы. В конкретных аспектах, C₃₋₁₀-циклоалкил включает, но этим не ограничивая, C_{3,8}-циклоалкил, C_{5,8}-циклоалкил и другие подобные циклоалкилы. C₃₋₁₀-циклоалкильный радикал необязательно замещен с помощью описанных в изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "арил" обычно относится к радикалу с моноциклической, бициклической или полициклической ароматической кольцевой структуре из углеродных атомов, включающему, но этим не ограничивая, фенил, нафтил, антраценил, флуоренил, азуленил, фенантренил и другие подобные арилы. Арильный радикал необязательно замещен с помощью описанных в изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "гетероарил" обычно относится к радикалу с моноциклической, бициклической или полициклической ароматической кольцевой структуре из углеродных атомов, в которой один или более углеродных атомов в кольце были заменены, когда это не нарушает стабильности структуры, на один или более гетероатомов, таких как атом O, S или N, включающему, но этим не ограничивая, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, 1,3-тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тетраазолил, пиридинил, пиримидинил, пиазанил, пиридазинил, триазинил, индолил, индазолил, индолизинил, изоиндолил, бензофуранил, бензотиенил, бензоимидазолил, 1,3-бензотиазолил, 1,3-бензоксазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, 1,3-дiazинил, 1,2-дiazинил, 1,2-дiazолил, 1,4-дiazанафталенил, акридинил, фуро[3,2-b]пиридинил, фуро[3,2-c]пиридинил, фуро[2,3-c]пиридинил, 6Н-тиено[2,3-b]пирролил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-d]-пиримидинил, 1Н-пирроло[2,3-b]пиридинил, 1Н-пирроло[2,3-c]пиридинил, 1Н-пирроло[3,2-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиазанил, пирроло[1,2-b]пиридазинил, пиазоло[1,5-a]пиридинил, пиазоло-[1,5-a]пиазанил, имидазо[1,2-a]пиридинил, 3Н-имидазо[4,5-b]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, имидазо[1,2-c]пиримидинил, имидазо[1,2-b]пиридазинил, имидазо[1,2-a]пиазанил, имидазо-[2,1-b]-[1,3]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиadiaзолил, [1,2,4]-триазоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил и другие подобные гетероарилы. Гетероарильный радикал необязательно замещен на кольцевом атоме углерода или азота с помощью описанных в настоящем изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

В конкретных аспектах, номенклатура для гетероарильного радикала может различаться, как, например, в неограничивающих примерах, в которых фуранил может также называться фурилом, тиенил может также называться тиофенилом, пиридинил может также называться пиридилом, бензотиенил может также называться бензотиофенилом, и 1,3-бензоксазолил может также называться 1,3-бензооксазолилом.

В других конкретных аспектах, термин для гетероарильного радикала может также включать другие региоизомеры, как, например, в неограничивающих примерах, в которых термин пирролил может также включать 2Н-пирролил, 3Н-пирролил и другие подобные пирролилы, термин пиразолил может также включать 1Н-пиразолил и другие подобные пиразолилы, термин имидазолил может также включать 1Н-1,2,3-триазолил и другие подобные триазолилы, термин оксадиазолил может также включать 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил и другие подобные оксадиазолилы, термин тетраазолил может также включать 1Н-тетраазолил, 2Н-тетраазолил и другие подобные тетраазолилы, термин индолил может так-

же включать 1Н-индолил и другие подобные индолилы, термин индазолил может также включать 1Н-индазолил, 2Н-индазолил и другие подобные индазолилы, термин бензоимдазолил может также включать 1Н-бензоимдазолил и термин пуринил может также включать 9Н-пуринил и другие подобные пуринилы.

Используемый в настоящем изобретении термин "гетероцикл" обычно относится к радикалу с насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической, бициклической или полициклической кольцевой структуре из углеродных атомов, в которой один или более углеродных атомов в кольце были заменены, когда это не нарушает стабильности структуры, на один или более гетероатомов, таких как атом О, S или N, включающему, но этим не ограничивая, оксиранил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, триазолинил, триазолидинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, тиадиазолинил, тиадиазолидинил, тетразолинил, тетразолидинил, пиранил, дигидро-2Н-пиранил, тиопиранил, 1,3-диоксанил, 1,2,5,6-тетрагидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-дiazепанил, 1,3-бензодиоксолил, 1,4-бензодиоксанил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил, гексагидропирроло[3,4-*b*]-пиррол-(1Н)-ил, (3*a*S,6*a*S)-гексагидропирроло[3,4-*b*]-пиррол-(1Н)-ил, (3*a*R,6*a*R)-гексагидропирроло[3,4-*b*]-пиррол-(1Н)-ил, гексагидропирроло[3,4-*b*]-пиррол-(2Н)-ил, (3*a*S,6*a*S)-гексагидропирроло-[3,4-*b*]-пиррол-(2Н)-ил, (3*a*R,6*a*R)-гексагидропирроло[3,4-*b*]-пиррол-(2Н)-ил, гексагидропирроло[3,4-*c*]-пиррол-(1Н)-ил, (3*a*R,6*a*S)-гексагидропирроло[3,4-*c*]-пиррол-(1Н)-ил, (3*a*R,6*a*R)-гексагидропирроло[3,4-*c*]-пиррол-(1Н)-ил, окта-гидро-5Н-пирроло[3,2-*c*]-пиридинил, октагидро-6Н-пирроло-[3,4-*b*]-пиридинил, (4*a*R,7*a*R)-октагидро-6Н-пирроло[3,4-*b*]-пиридинил, (4*a*S,7*a*S)-октагидро-6Н-пирроло[3,4-*b*]-пиридинил, гексагидро-пирроло[1,2-*a*]-пиразин-(1Н)-ил, (7*R*,8*a*S)-гексагидропирроло-[1,2-*a*]-пиразин-(1Н)-ил, (8*a*S)-гексагидропирроло[1,2-*a*]-пиразин-(1Н)-ил, (8*a*R)-гексагидропирроло-[1,2-*a*]-пиразин-(1Н)-ил, (8*a*S)-октагидро-пирроло[1,2-*a*]-пиразин-(1Н)-ил, (8*a*R)-октагидро-пирроло[1,2-*a*]-пиразин-(1Н)-ил, гексагидропирроло[1,2-*a*]-пиразин-(2Н)-он, октагидро-2Н-пиридо[1,2-*a*]-пиразинил, 3-аза-бицикло[3,1,0]гексил, (1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3,1,0]гексил, 8-азабицикло[3,2,1]октил, (1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3,2,1]октил, 8-азабицикло[3,2,1]окт-2-енил, (1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3,2,1]окт-2-енил, 9-азабицикло[3,3,1]нонил, (1*R*,5*S*)-9-азабицикло-[3,3,1]нонил, 2,5-дiazабицикло[2,2,1]гептил, (1*S*,4*S*)-2,5-дiazа-бицикло[2,2,1]гептил, 2,5-дiazабицикло[2,2,2]-октил, 3,8-дiazа-бицикло[3,2,1]октил, (1*R*,5*S*)-3,8-дiazабицикло-[3,2,1]октил, 1,4-дiazабицикло[3,2,2]нонил, азаспиро[3,3]гептил, 2,6-дiazаспиро[3,3]гептил, 2,7-дiazаспиро[3,5]нонил, 5,8-дiazаспиро-[3,5]-нонил, 2,7-дiazаспиро[4,4]нонил, 6,9-дiazаспиро[4,5]децил и другие подобные гетероциклилы. Гетероциклильный необязательно замещен на кольцевом атоме углерода или азота с помощью описанных в настоящем изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

В конкретных аспектах, номенклатура для гетероциклильного радикала может различаться, как, например, в неограничивающих примерах, в которых 1,3-бензодиоксолил может также называться бензо[d][1,3]диоксолилом, и 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил может также называться 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинилом.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкил" относится к радикалу формулы -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₁₋₆алкокси-карбонил" относится к радикалу формулы -C(O)-O-C₁₋₆алкил.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₁₋₆алкокси-карбонил-C₁₋₆алкил" относится к радикалу формулы -C₁₋₆алкил-C(O)-O-C₁₋₆алкил.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₁₋₆алкокси-карбонил-амино" относится к радикалу формулы -NH-C(O)-O-C₁₋₆алкил.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₁₋₆алкил-амино" относится к радикалу формулы -NH-C₁₋₆алкил.

Используемый в настоящем изобретении термин "(C₁₋₆алкил)₂-амино" относится к радикалу формулы -N(C₁₋₆алкил)₂.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₁₋₆алкил-карбонил" относится к радикалу формулы -C(O)-C₁₋₆алкил.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₁₋₆алкил-карбонил-амино" относится к радикалу формулы -NH-C(O)-C₁₋₆алкил.

Используемый в настоящем изобретении термин "амино-C₁₋₆алкил" относится к радикалу формулы -C₁₋₆алкил-NH₂.

Используемый в настоящем изобретении термин "амино-карбонил" относится к радикалу формулы -C(O)-NH₂.

Используемый в настоящем изобретении термин "арил-C₁₋₆алкокси" относится к радикалу формулы -O-C₁₋₆алкил-арил.

Используемый в настоящем изобретении термин "арил-окси" относится к радикалу формулы -O-арил.

Используемый в настоящем изобретении термин "арил- C_{1-6} алкил" относится к радикалу формулы $-C_{1-6}$ алкил-арил.

Используемый в настоящем изобретении термин "бензокси-карбонил" относится к радикалу формулы $-C(O)-O-CH_2$ -фенил.

Используемый в настоящем изобретении термин "галоген" обычно относится к радикалу атома галогена, включающего фтор, хлор, бром и йод.

Используемый в настоящем изобретении термин "галоген- C_{1-6} алкокси" относится к радикалу формулы $-O-C_{1-6}$ алкил-галоген, где C_{1-6} алкил частично или полностью замещен с помощью одного или более атомов галогена, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "галоген- C_{1-6} алкил" относится к радикалу формулы $-C_{1-6}$ алкил-галоген, где C_{1-6} алкил частично или полностью замещен с помощью одного или более атомов галогена, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "карбоксил" относится к радикалу формулы $-COOH$, $-C(O)OH$ или $-CO_2H$.

Используемый в настоящем изобретении термин " C_{1-6} алкил-карбоксил" относится к радикалу формулы $-C_{1-6}$ алкил- $COOH$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OH$ или $-C_{1-6}$ алкил- CO_2H .

Используемый в настоящем изобретении термин "гидрокси" относится к радикалу формулы $-OH$.

Используемый в настоящем изобретении термин "гидрокси- C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил" относится к радикалу формулы $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил- OH .

Используемый в настоящем изобретении термин "гидрокси- C_{1-6} алкил" относится к радикалу формулы $-C_{1-6}$ алкил- OH , где C_{1-6} алкил частично или полностью замещен с помощью одного или более гидроксильных радикалов, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "заместитель" означает позиционные переменные на атомах ядра молекулы, которые подвергают замещению в обозначенном положении атома, заменяя один или более водородов на обозначенном атоме, при условии, что не превышает нормальная валентность обозначенного атома, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Комбинации заместителей и/или переменных является допустимыми только в том случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений. Для обычного специалиста в данной области должно быть очевидным предположение, что любой углерод, а также и гетероатом, с описанными или показанными в изобретении валентностями, которые оказываются ненасыщенными, имеют достаточное число атомов водорода для насыщения описанных или показанных валентностей. В конкретных случаях, один или более заместителей, имеющих двойную связь (например, "оксо" или " $=O$ ") в качестве точки присоединения, могут быть описаны, показаны или перечислены в изобретении в рамках группы заместителей, где в структуре может быть показана только одинарная связь в качестве точки присоединения к ядру структуры. Для обычного специалиста в данной области является очевидным, что несмотря на то, что показана только одинарная связь, тем не менее, для этих заместителей предполагается и наличие двойной связи.

Используемый в настоящем изобретении термин "и другие подобные", применительно к приведенным в изобретении определениям химических терминов, означает, что вариации в химических структурах, наличие которых может ожидать любой специалист в данной области, включают, без ограничения, изомеры (в том числе изомеры цепи, разветвляющиеся изомеры или позиционные структурные изомеры), степень гидрирования кольцевых систем (в том числе насыщенность или частичную ненасыщенность моноциклических, бициклических или полициклических кольцевых структур) и все другие вариации, когда это допустимо с точки зрения валентности, которые приводят к образованию стабильного соединения.

Используемые в настоящем изобретении термины "независимо выбирают" или "каждую выбирают" относятся к функциональным переменным в перечне заместителей, которые могут появляться более чем один раз в структуре формулы (I) или формулы (II), и характер замещения при каждом появлении не зависит от характера замещения при любом другом появлении. Кроме того, следует иметь в виду, что использование переменного заместителя, относящегося к общему классу, в любой формуле или структуре для описанного в изобретении соединения включает замену заместителя, относящегося к общему классу, на виды заместителей, которые входят в конкретный класс, например, арил может быть заменен на фенил или нафталинил и другие подобные группы, и что полученное соединение должно входить в объем описанных в изобретении соединений.

Предполагается, что используемые в настоящем изобретении термины "в каждом конкретном случае" или "в каждом конкретном случае присутствия" при их применении перед такой фразой, как "... C_{3-14} циклоалкил, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} алкил, арил, арил- C_{1-4} алкил, гетероарил, гетероарил- C_{1-4} алкил, гетероциклил и гетероциклил- C_{1-4} алкил" относятся к C_{3-10} циклоалкильным, арильным, гетероарильным и гетероциклильным кольцевым системам, когда каждая из них присутствует либо в отдельности, либо в качестве заместителя.

Используемый в настоящем изобретении термин "необязательно замещенный" означает необязательное замещение с помощью указанных переменных заместителей, групп, радикалов или фрагментов.

Формы соединения

В описанных в изобретении конкретных аспектах, форма замещенного соединения бензотиазола представляет собой фармацевтически приемлемую форму.

В описанных в изобретении конкретных аспектах, замещенное соединение бензотиазола или его форму выделяют для применения.

Используемый в настоящем изобретении термин "выделенное" обозначает физическое состояние соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы после выделения и/или очистки из процесса синтеза (например, из реакционной смеси) или природного источника или их комбинации путем применения процесса выделения или очистки, или процессов, описанных в изобретении, или процессов, которые хорошо известны специалистам (например, хроматографии, перекристаллизации и других подобных процессов) с достаточной чистотой для характеристики соединения стандартными аналитическими методами, описанными в изобретении или хорошо известными специалистам.

Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль (соли)" обозначает соли описанных в изобретении соединений, которые являются безопасными и эффективными (т.е. нетоксичными, физиологически приемлемыми) для применения у млекопитающих и которые обладают биологической активностью, хотя могут также применяться и другие соли. Соли соединений формулы (I) или формулы (II) могут быть образованы, например, путем взаимодействия соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы с определенным количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, в такой как среда, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Фармацевтически приемлемые соли включают одну или несколько солей групп с кислотными или основными свойствами, присутствующих в описанных в изобретении соединениях. Конкретные аспекты солей присоединения кислоты включают, но этим не ограничивая, ацетатные, аскорбатные, бензоатные, бензолсульфонатные, бисульфатные, битартратные, боратные, бромидные, бутиратные, хлоридные, цитратные, камфоратные, камфорсульфонатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, гентизинатные, глюконатные, глюкаронатные, глутаматные, йодидные, изоникотинатные, лактатные, малеатные, метансульфонатные, нафталинсульфонатные, нитратные, оксалатные, памоатные, пантотенатные, фосфатные, пропионатные, сахаратные, салицилатные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, толуолсульфонатные (также называемые тозилатными), трифторацетатные соли и другие подобные соли. Некоторые конкретные аспекты солей присоединения кислоты включают хлорид, бромид или дихлорид.

Кроме того, кислоты, которые обычно считают подходящими для образования фармацевтически приемлемых солей из фармацевтических соединений с основными свойствами, подробно описаны, например, в публикациях P. Stahl et al., Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33, 201-217; Anderson et al., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; и на сайте Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США в руководстве The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C.). Полное содержание этих публикаций включено в настоящее изобретение путем ссылок на них.

Подходящие соли присоединения оснований включают, но этим не ограничивая, соли алюминия, аммония, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка.

Предполагается, что все эти соли присоединения кислот и соли присоединения оснований входят в объем описанных в изобретении фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, применительно к этому изобретению, все эти соли присоединения кислот и соли присоединения оснований считаются эквивалентными свободным формам соответствующих соединений.

Описанные в изобретении соединения могут включать один или более хиральных центров, и как таковые могут существовать в форме рацемических смесей (R/S) или в форме практически чистых энантиомеров и диастереомеров. Соединения могут также существовать в форме практически чистых (R) или (S) энантиомеров (когда присутствует один хиральный центр). В одном конкретном аспекте, описанные в изобретении соединения являются (S) изомерами и могут существовать в форме энантиомерно чистых композиций, практически включающих только (S) изомер. В одном конкретном аспекте, описанные в изобретении соединения являются (R) изомерами и могут существовать в форме энантиомерно чистых композиций, практически включающих только (R) изомер. Для любого специалиста в этой области является очевидным, что, когда присутствует более чем один хиральный центр, описанные в изобретении соединения могут также существовать в форме (R, R), (R, S), (c,R) или (c,S) изомера, как это определяется в соответствии с номенклатурой ИЮПАК (IUPAC).

Используемый в настоящем изобретении термин "практически чистые" относится к соединениям, включающим практически единственный изомер в количестве большем чем или равном 90%, в количестве большем чем или равном 92%, в количестве большем чем или равном 95%, в количестве большем чем или равном 98%, в количестве большем чем или равном 99%, или в количестве равном 100% индивидуального изомера.

В одном аспекте изобретения, соединение формулы (I) или формулы (II) или его форма представля-

ет собой практически чистую (S) энантиомерную форму, присутствующую в количестве большем чем или равном 90%, в количестве большем чем или равном 92%, в количестве большем чем или равном 95%, в количестве большем чем или равном 98%, в количестве большем чем или равном 99%, или в количестве равном 100%.

В одном аспекте изобретения, соединение формулы (I) или формулы (II) или его форма представляет собой практически чистую (R) энантиомерную форму, присутствующую в количестве большем чем или равном 90%, в количестве большем чем или равном 92%, в количестве большем чем или равном 95%, в количестве большем чем или равном 98%, в количестве большем чем или равном 99%, или в количестве равном 100%.

Используемый в изобретении термин "рацемат" обозначает любую смесь изомерных форм, которые не являются "энантиомерно чистыми", в том числе смеси, например, без ограничения, при соотношении приблизительно 50/50, приблизительно 60/40, приблизительно 70/30, или приблизительно 80/20.

Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение формулы (I) или формулы (II) или его форма включает двойную связь или конденсированное кольцо, то как цис-, так и транс-формы, а также их смеси, входят в объем изобретения. Диастереомерные смеси могут быть разделены на входящие в них индивидуальные диастереомеры на основе их физико-химических различий с помощью методов, хорошо известных специалистам в данной области, таких как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены на хиральной HPLC колонке или другими хроматографическими методами, известных специалистам в данной области. Энантиомеры могут быть также разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь в результате проведения реакции с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролиза) индивидуальных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые из соединений формулы (I) или формулы (II) могут представлять собой атропоизомеры (например, замещенные биарилы), и их рассматривают в качестве части этого изобретения.

Предполагается, что все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и другие подобные изомеры) соединений по настоящему изобретению (в том числе изомеры солей, сольватов, эфиров и пролекарств соединений, а также солей, сольватов и эфиров пролекарств), такие как изомеры, которые могут существовать вследствие асимметрических атомов углерода на различных заместителях, в том числе энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствии асимметрических атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, входят в объем этого изобретения, равно как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Индивидуальные стереоизомеры описанных в изобретении соединений могут, например, практически не содержать других изомеров, или они могут присутствовать в рацемической смеси, как описано выше.

Термин "изотополог" относится к изотопно-обогащенным описанным в изобретении соединениям, которые являются идентичными перечисленным в изобретении соединениям, за исключением того, что один или более атомов заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемого в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в описанные в изобретении соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{35}Cl и ^{36}Cl , соответственно, каждый из которых также входит в объем этого изобретения.

Конкретные изотопно-обогащенные описанные в изобретении соединения (например, соединения, меченные с помощью ^3H и ^{14}C) применяют в исследованиях по распределению соединения и/или субстрата в ткани. Изотопы тритий (т.е. ^3H) и углерод-14 (т.е. ^{14}C) являются особенно предпочтительными вследствие легкости их приготовления и возможности обнаружения. Кроме того, замещение с помощью более тяжелых изотопов, таких как дейтерий (т.е. ^2H), может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью (например, повышением *in vivo* периода полувыведения или снижением необходимого уровня дозы), и, поэтому, может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах.

Применение соединений

В соответствии с предполагаемым объемом настоящего изобретения, аспекты настоящего изобретения включают соединения, которые были идентифицированы и которые продемонстрировали возможность их применения для селективного лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD) и которые были предложены для применения с целью лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD).

Аспект настоящего изобретения включает способ для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества замещенного соединения бензотиазола или его солевой формы.

Аспект настоящего изобретения включает способ лечения болезни Гентингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества замещенного соединения бензотиазола или его солевой формы.

Аспект настоящего изобретения включает способ облегчения болезни Гентингтона (HD) у субъекта,

нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества замещенного соединения бензотиазола или его солевой формы.

Аспект настоящего изобретения включает применение замещенного соединения бензотиазола или его солевой формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.

Другой аспект настоящего изобретения включает применение соли замещенного соединения бензотиазола или его солевой формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.

Аспект настоящего изобретения включает применение замещенного соединения бензотиазола или его солевой формы в производстве лекарственного препарата для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта.

Используемый в настоящем изобретении термин "лечение" относится к торможению прогрессирования заболевания, нарушения или состояния у субъекта, у которого уже проявились симптомы заболевания, нарушения или состояния, то есть, к купированию развития заболевания, нарушения и/или состояния, от которых уже страдает субъект.

Используемый в настоящем изобретении термин "облегчение" относится к ослаблению симптомов заболевания, нарушения или состояния у субъекта, у которого уже проявились симптомы заболевания, нарушения и/или состояния, то есть, к достижению ремиссии заболевания, нарушения и/или состояния, от которых уже страдает субъект.

Используемый в настоящем изобретении термин "субъект" относится к животному или любому живому организму, обладающему чувственным восприятием и способностью осуществлять сознательные движения, и которому необходимо наличие кислорода и натуральной пищи. Неограничивающие примеры включают представителей из рода людей, приматов, лошадей, свиней, жвачных животных, мышей, крыс, собак и кошек. В конкретных аспектах, субъектом является млекопитающее или теплокровное позвоночное животное. В других аспектах, субъектом является человек. Используемый в настоящем изобретении термин "пациент" может применяться взаимозаменяемо с термином "субъект" и "человек".

Используемые в настоящем изобретении термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означают количество соединения или его солевой формы, или лекарственного средства, которое позволяет достигать целевой концентрации в плазме, которая является эффективной при описанном в изобретении лечении или облегчении болезни Гентингтона (HD), и в результате чего продуцируется требуемый терапевтический, улучшающий, ингибирующий или профилактический эффект у субъекта, нуждающегося в этом. В одном аспекте, эффективное количество может представлять собой количество, требуемое для лечения болезни Гентингтона (HD) у субъекта или пациента, более конкретно, у человека.

В другом аспекте, наблюдаемые в отношении соединения или его солевой формы зависимости биологического эффекта от концентрации указывают на целевую концентрацию в плазме в диапазоне от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл, от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 20 мкг/мл, от приблизительно 0,05 мкг/мл до приблизительно 10 мкг/мл, или от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 5 мкг/мл. Для достижения таких концентраций в плазме, описанные в изобретении соединения могут быть введены в дозах, которые изменяются в диапазоне, таком как, например, без ограничения, от 1,0 нг до 10000 мг.

В одном аспекте, доза, вводимая для достижения эффективной целевой концентрации в плазме, может быть введена с учетом специфических факторов субъекта или пациента, где дозы, вводимые с учетом массы тела субъекта или пациента могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 3500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 3000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 2500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 2000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 1500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 1000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 250 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 200 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 150 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 100 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 75 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 25 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 0,5 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 0,1 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 3500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 3000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 2500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 2000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 1500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 1000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 1000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 1000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 1000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 1000 мг/кг/сутки.

до приблизительно 500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 250 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 200 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 150 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 100 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 75 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 25 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 1 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 0,5 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,01 мг/кг/сутки до приблизительно 0,1 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 3500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 3000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 2500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 2000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 1500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 1000 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 500 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 250 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 200 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 150 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 100 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 75 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 25 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 1 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 0,5 мг/кг/сутки.

Эффективные количества для данного субъекта могут быть определены путем проведения обычного эксперимента, который хорошо известен клиницисту или лечащему врачу, с учетом факторов, относящихся к субъекту. Дозировка и введение могут быть скорректированы для обеспечения достаточных уровней действующего средства (действующих средств) или для поддержания требуемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают генетический скрининг, тяжесть болезненного состояния, статус прогрессирования заболевания, общее состояние здоровья субъекта, этническую принадлежность, возраст, массу тела, пол, режим питания, время дня и частоту введения, комбинацию (комбинации) лекарственного средства, реакцию на лекарственное средство, опыт применения других методов лечения и переносимость/ответ на проводимую терапию.

Доза, вводимая для достижения эффективной целевой концентрации в плазме, может быть введена перорально один раз в сутки (один раз в течение приблизительно 24 часов; то есть, "q.d."), два раза в сутки (один раз в течение приблизительно 12 часов, то есть, "b.i.d." или "q.12h"), три раза в сутки (один раз в течение приблизительно 8 часов, то есть, "t.i.d." или "q.8h"), или четыре раза в сутки (один раз в течение приблизительно 6 часов, то есть, "q.d.s.", "q.i.d." или "q.6h").

В конкретных аспектах, доза, вводимая для достижения эффективной целевой концентрации в плазме, может быть введена в форме разовой дозы, разделенной на части дозы и в форме продолжительного дозирования в случае пациента или субъекта, имеющего массу тела в диапазоне от приблизительно 40 до приблизительно 200 кг (эта доза может быть скорректирована для пациентов или субъектов с массой тела выше или ниже этого диапазона, в частности, для детей с массой тела ниже 40 кг). Ожидается, что обычный взрослый субъект имеет среднюю массу тела в диапазоне приблизительно 70 кг. Фармацевтические композиции пролонгированного действия могут быть введены один раз каждые 2, 3 или 4 дня, один раз в неделю или один раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и скорости выведения конкретной лекарственной формы.

Описанные в изобретении соединения и композиции могут быть введены субъекту любым известным способом. Неограничивающие примеры включают пероральный, окулярный, ректальный, буккальный, местный, назальный, сублингвальный, трансдермальный, подкожный, внутримышечный, внутривенный (болус и инфузию), интрацеребральный и ингаляционный способы введения.

В другом аспекте, вводимая доза может быть скорректирована с учетом описанной в изобретении лекарственной формы, приготовленной для введения, до приблизительно 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,06, 0,075, 0,08, 0,09, 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,50, 0,60, 0,75, 0,80, 0,90, 1,0, 1,10, 1,20, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 3,0, 5,0, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 или 4000 мг/сутки.

Для любого соединения, эффективное количество может быть изначально оценено либо путем проведения исследований на клеточных культурах, либо на соответствующих экспериментальных моделях на животных, таких как экспериментальные модели на мышах, морских свинках, шимпанзе, мартышках или тамиринах. Соответствующие экспериментальные модели на животных могут быть также использованы для определения подходящего диапазона концентраций и способов введения. Эта информация затем может быть использована для определения подходящих доз и способов введения для людей. Терапевтическая эффективность и токсичность могут быть определены стандартными фармацевтическими методами на культурах клеток или на экспериментальных животных, например, величина ED₅₀ (терапев-

тически эффективная доза для 50% популяции) и LD_{50} (летальная доза для 50% популяции). Соотношение доз, характеризующих терапевтические и токсические эффекты, представляет собой терапевтический индекс, который может быть выражен как отношение LD_{50}/ED_{50} . В конкретных аспектах, эффективное количество является таким количеством, при котором достигается высокая величина терапевтического индекса. В дополнительных конкретных аспектах, величина дозы находится в диапазоне циркулирующих в крови концентраций, которая включает величину ED_{50} при небольшой токсичностью или при ее отсутствии. Величина дозы может изменяться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы, восприимчивости пациента и способа введения.

В одном аспекте, в изобретении предлагаются способы модулирования количества НТТ (белка гентингина), включающие контактирование клеток человека с соединением формулы (I) или формулы (II) или его формой. В конкретном аспекте, в изобретении предлагаются способы модулирования количества НТТ, включающие контактирование клеток человека с соединением формулы (I) или формулы (II) или его формой, которое модулирует экспрессию НТТ. Клетки человека могут быть подвергнуты контактированию с замещенным соединением бензотиазола или его солевой формой *in vitro* или *in vivo*, например, в организме не принадлежащего к человеческому роду животного или в организме человека. В конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека. В другом конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В другом конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD), вызванной CAG-повтором в гене Htt, приводящим к потере экспрессии и/или функции НТТ. В другом аспекте, клетки человека взяты у человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В другом аспекте, клетки человека находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В одном аспекте, соединение представляет собой солевую форму замещенного соединения бензотиазола.

В конкретном аспекте, в изобретении предлагается способ усиления ингибирования мутантного НТТ, транскрибированного из гена Htt, включающий контактирование клеток человека с соединением по изобретению или его солевой формой. Клетки человека могут быть подвергнуты контактированию с соединением по изобретению или его солевой формой *in vitro* или *in vivo*, например, в организме не принадлежащего к человеческому роду животного или в организме человека. В конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека. В другом конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В другом конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD), вызванной CAG-повтором в гене Htt, приводящим к потере экспрессии и/или функции немутантного "нормального" НТТ. В другом аспекте, клетки человека взяты у человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В другом аспекте, клетки человека находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В одном аспекте, соединение по изобретению представляет собой солевую форму соединения.

В конкретных аспектах, лечение или облегчение болезни Гентингтона (HD) с помощью замещенного соединения бензотиазола по изобретению или его солевой формы (в отдельности или в комбинации с дополнительным лекарственным средством) позволяет достигать терапевтического эффекта и/или положительного эффекта. В конкретном аспекте, лечение болезни Гентингтона (HD) с помощью соединения по изобретению или его солевой формы (в отдельности или в комбинации с дополнительным лекарственным средством) позволяет достигать одного, двух или более из следующих эффектов: (i) снижает или облегчает тяжесть болезни Гентингтона (HD); (ii) задерживает начало проявления болезни Гентингтона (HD); (iii) тормозит прогрессирование болезни Гентингтона (HD); (iv) уменьшает частоту госпитализаций субъекта; (v) уменьшает продолжительность госпитализаций субъекта; (vi) увеличивает продолжительность жизни субъекта; (vii) повышает качество жизни субъекта; (viii) снижает число симптомов, ассоциированных с болезнью Гентингтона (HD); (ix) снижает или облегчает тяжесть симптома (симптомов), ассоциированного с болезнью Гентингтона (HD); (x) снижает продолжительность проявления симптома, ассоциированного с болезнью Гентингтона (HD); (xi) предотвращает повторное проявление симптома, ассоциированного с болезнью Гентингтона (HD); (xii) тормозит развитие или начало проявления симптома болезни Гентингтона; и/или (xiii) тормозит прогрессирование симптома, ассоциированного с болезнью Гентингтона (HD).

Фармацевтические композиции

В соответствии с предполагаемым объемом настоящего изобретения, аспекты настоящего изобретения включают соединения, которые были идентифицированы и которые продемонстрировали возможность их применения для селективного предотвращения, лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD) и которые были предложены для применения в форме одной или более фармацевтических композиций для предотвращения, лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD).

Аспект настоящего изобретения включает применение соединения по изобретению или его солевой формы при приготовлении фармацевтической композиции для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту эффективного количества соединения по изобретению или его солевой формы в смеси с одним или более фармацевтически приемле-

мыми вспомогательными веществами.

Используемый в настоящем изобретении термин "композиция" обозначает продукт, включающий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который получают, прямо или косвенно, в результате комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах.

Фармацевтическая композиция может быть приготовлена с достижением физиологически совместимой величины рН в диапазоне от приблизительно рН 3 до приблизительно рН 11. В конкретных аспектах, фармацевтическую композицию приготавливают с достижением величины рН от приблизительно рН 3 до приблизительно рН 7. В других аспектах, фармацевтическую композицию приготавливают с достижением величины рН от приблизительно рН 5 до приблизительно рН 8.

Термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к вспомогательному веществу для введения лекарственного средства, такого как описанные в изобретении соединения. Термин относится к любому фармацевтическому вспомогательному веществу, которое может быть введено без проявления чрезмерной токсичности. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны, отчасти, исходя из вводимой конкретной композиции, а также с учетом конкретного способа введения и/или конкретной лекарственной формы. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают носители, растворители, стабилизаторы, адъюванты, разбавитель, и другие подобные вещества. Соответственно, существует большое разнообразие подходящих рецептур фармацевтических композиций для описанных в изобретении соединений (смотрите, например, руководство Remington's Pharmaceutical Sciences).

Подходящие вспомогательные вещества могут представлять собой молекулы-носители, которые включают крупные, медленно метаболизирующиеся макромолекулы, такие как белки, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевые кислоты, полимерные аминокислоты, сополимеры аминокислот и инактивированные антитела. Другие примеры вспомогательных веществ включают антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, хелатообразующие вещества, такие как EDTA, углеводы, такие как декстрин, гидроксилалкилцеллюлоза, гидроксилалкилметилцеллюлоза (например, гидроксипропилметилцеллюлоза, also known as HPМC), стеариновая кислота, жидкости, такие как масла, вода, физиологический раствор, глицерин и этанол, увлажняющие средства или эмульгаторы, рН буферизирующие вещества и другие подобные вещества. Липосомы также подпадают под определение фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Описанные в изобретении фармацевтические композиции могут быть приготовлены в любой форме, подходящей для описанного в изобретении предполагаемого применения. Подходящие формы для перорального введения включают твердые вещества, жидкие растворы, эмульсии и суспензии, в то время как подходящие ингаляционные формы для ингаляционного введения включают жидкости и порошки. Альтернативные формы включают сиропы, кремы, мази, таблетки и лиофилизированные твердые вещества, которые могут быть ресуспендированы в физиологически совместимом растворителе перед введением.

Для перорального введения могут быть приготовлены, например, таблетки, пастилки, леденцы, водные или масляные суспензии, неводные растворы, диспергируемые порошки и гранулы (в том числе микронизированные частицы или наночастицы), эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть приготовлены любым известным методом получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или более веществ, включающих подсластители, ароматизаторы, окрашивающие вещества и консерванты, для того чтобы получить препарат с приятным вкусом и запахом.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, подходящие для использования в таблетках, включают, например, инертные разбавители, такие как целлюлозы, карбонат кальция или натрия, лактозу, фосфат кальция или натрия, разрыхлители, такие как кроскармеллоза натрия, поперечно сшитый повидон, кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующие вещества, такие как повидон, крахмал, желатин или аравийская камедь, и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без покрытия или на них может быть нанесено покрытие известными методами, включая микроинкапсулирование, для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, в результате чего обеспечивается пролонгированное действие в течение длительного периода. Например, может быть использован материал, обеспечивающий задержку во времени высвобождения действующего вещества, такой как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат, сам по себе или вместе с воском.

Формы для перорального введения могут быть также представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, с целлюлозами, лактозой, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с неводной или масляной средой, такой как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

В других аспектах, описанные в изобретении фармацевтические композиции могут быть приготовлены в форме суспензий, включающих соединения формулы (I) или его форму в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, подходящими для приготовления сус-

пензии. В еще других аспектах, описанные в изобретении фармацевтические композиции могут быть приготовлены в форме диспергируемых порошков и гранул, подходящих для приготовления суспензий путем добавления одного или более вспомогательных веществ.

Вспомогательные вещества, подходящие для приготовления суспензий, включают суспендирующие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропил- метилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь, аравийская камедь, диспергирующие или смачивающие вещества, такие как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации оксида алкилена с жирной кислотой (например, полиоксиэтилен стеарат), продукт конденсации оксида этилена с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации оксида этилена с неполным эфиром, образованным жирной кислотой и гекситоловым ангидридом (например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат), и загустители, такие как карбомер, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Суспензии могут также содержать один или более консервантов, таких как уксусная кислота, метил и/или н-пропил п-гидроксibenзоат, одно или более окрашивающих веществ, один или более ароматизаторов, и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Описанные в изобретении фармацевтические композиции могут также находиться в форме эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или смесь этих масел. Подходящие эмульгаторы включают природные камеди, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь, природные фосфатиды, такие как соевый лецитин, эфиры или неполные эфиры жирных кислот, гекситоловые ангидриды, такие как сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации этих неполных эфиров с оксидом этилена, такие как полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Эмульсия может также содержать подсластители и ароматизаторы. Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с использованием подсластителей, таких как глицерин, сорбит или сахароза. Такие формы могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизатор или окрашивающее вещество.

Кроме того, описанные в изобретении фармацевтические композиции могут находиться в форме стерильного инъекционного препарата, такого как стерильная инъекционная водная эмульсия или масляная суспензия. Такая эмульсия или суспензия может быть приготовлена известными методами с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, которые уже были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, такой как раствор в 1,2-пропандиоле. Стерильный инъекционный препарат может быть также приготовлен в форме лиофилизированного порошка. В качестве приемлемых сред и растворителей могут быть использованы вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды могут быть использованы стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое нераздражающее нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекируемых лекарственных форм могут быть также использованы жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Описанные в изобретении соединения могут быть практически нерастворимыми в воде и умеренно растворимыми в большинстве фармацевтически приемлемых протонных растворителях и растительных маслах, но, как правило, они растворимы в жирных кислотах со средней длиной цепи (например, в каприловой и каприновой кислотах) или триглицеридах и в эфирах пропиленгликоля с жирными кислотами со средней длиной цепи. Поэтому, в изобретение включены соединения, которые были модифицированы путем замещения или введения химических или биохимических фрагментов, которые делают их более пригодными для доставки в организм (например, повышая их растворимость, биологическую активность, улучшая вкусовые качества, снижая побочные реакции, и так далее), например, путем этерификации, гликозилирования, пегилирования, и так далее.

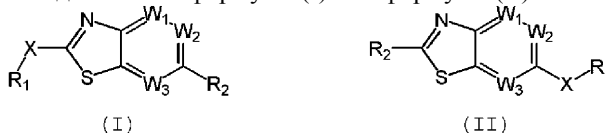
В конкретных аспектах, описанное в изобретении соединение готовят для перорального введения в форме композиции на основе липида, применяемой для соединений с низкой растворимостью. Композиции на основе липида могут, как правило, повышать пероральную биодоступность таких соединений. Соответственно, описанные в изобретении фармацевтические композиции могут включать эффективное количество соединения по изобретению или его солевой формы вместе, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, выбранным из жирных кислот со средней длиной цепи или их эфиров с пропиленгликолем (например, эфиров пропиленгликоля со съедобными жирными кислотами, такими как каприловая и каприновая жирные кислоты) и с фармацевтически приемлемыми поверхностно-активными веществами, такими как полисорбат 20 или 80 (также называемый Tween® 20 или Tween® 80, соответственно) или гидрированное касторовое масло полиоксил 40.

В других аспектах, биодоступность низкорастворимых соединений может быть повышена путем оптимизации размера частиц, в том числе путем приготовления наночастиц или наносуспензий с помощью методов, хорошо известных специалистам в данной области. Формы соединения, присутствующие в таких препаратах, включают аморфные, частично аморфные, частично кристаллические или кристаллические формы.

В альтернативных аспектах, фармацевтическая композиция может дополнительно включать один или более усилителей растворимости в воде, таких как циклодекстрин. Неограничивающие примеры циклодекстрина включают гидроксипропильные, гидроксипропильные, глюкозильные, мальтозильные и мальтотриозильные производные α -, β - и γ -циклодекстрина, и гидроксипропил- β -циклодекстрин (НРВС). В конкретных аспектах, фармацевтическая композиция дополнительно включает НРВС в диапазоне от приблизительно 0,1% до приблизительно 20%, от приблизительно 1% до приблизительно 15%, или от приблизительно 2,5% до приблизительно 10%. Количество используемого усилителя растворимости может зависеть от количества соединения в композиции.

Получение соединений Общие методы синтеза

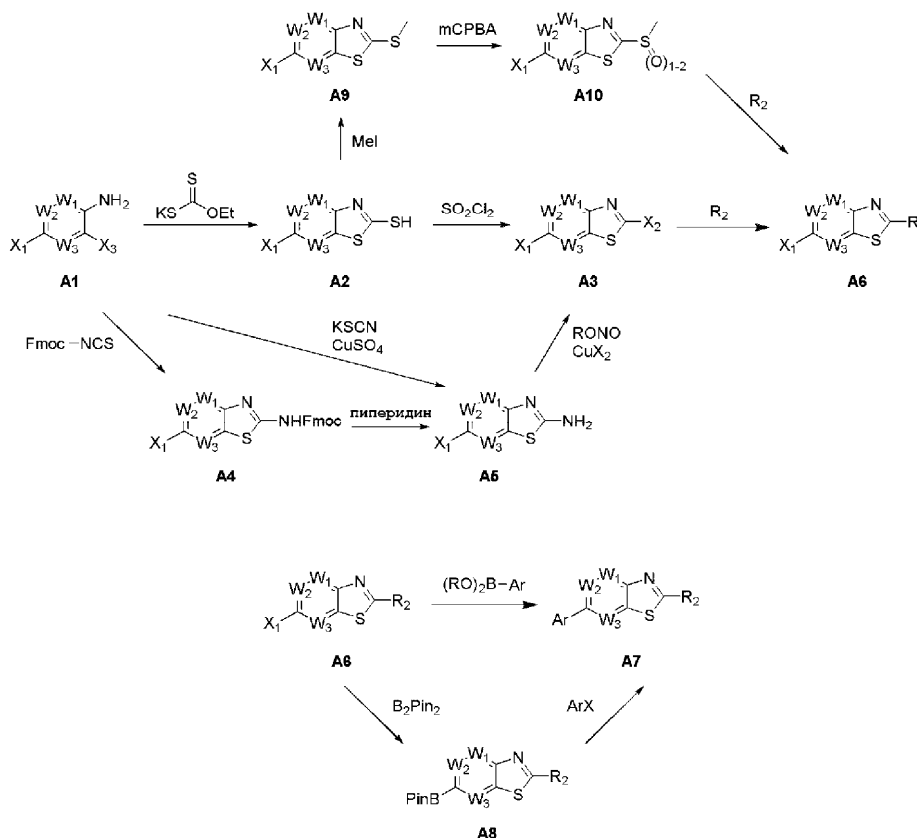
Описанные в изобретении общие методы получения описанных в изобретении соединений по изобретению, представленные соединениями формулы (I) или формулы (II)



или их солевых форм представляют собой стандартные хорошо известные методы синтеза. Многие из исходных материалов производятся промышленностью или, если они коммерчески недоступны, то они могут быть получены описанными ниже методами с использованием методик, известных специалистам в данной области. Представленные в изобретении схемы синтеза включают несколько стадий реакции, каждую из которых осуществляют самостоятельно и могут проводить с любой предшествующей или последующей стадией или без них. Другими словами, каждая из отдельных стадий реакции представленных в изобретении схем синтеза рассматривается отдельно.

Схема А.

Соединения формулы (I) или формулы (II), где R_1 и R_2 независимо выбирают из C_{3-10} циклоалкильных, гетероциклических, фенильных или гетероарильных кольцевых систем, могут быть получены, как показано на схеме А ниже.

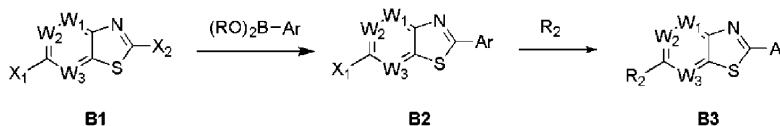


Соединение A1 (где X_1 и X_3 представляют собой независимо бром, хлор, фтор и другие подобные заместители; W_1 , W_2 , и W_3 представляют собой независимо $C-R_a$ или N , где R_a может представлять собой функциональные заместители для дальнейшей дериватизации с помощью методов, хорошо известных обычному специалисту в данной области) превращают в соединение A2 путем реакции с этилксантогенатом калия в подходящем растворителе (таком как DMF и другой подобный растворитель) при повышенной температуре (такой как $130^\circ C$), которое затем взаимодействует с сульфурилхлоридом с образованием соединения A3 ($X_2=Cl$). В качестве варианта, соединение A1 подвергают реакции с Fmoc-NCS с обра-

зованием соединения А4, которое затем подвергают реакции удаления защиты с помощью амина (такого как пиперидин и другой подобный амин) с получением соединения А5. В качестве варианта, соединение А1 подвергают реакции с KNCS в присутствии CuSO₄ в подходящем растворителе (таком как MeOH и другой подобный растворитель) с образованием соединения А5. Соединение А5 затем превращают в А3 (X₂=Cl, Br) путем проведения реакции Зандмейера с использованием алкилнитрита (такого как трет-бутилнитрит и другой подобный алкилнитрит) и галогенида меди(II) в подходящем растворителе (таком как ацетонитрил и другой подобный растворитель). Соединение А3 превращают в А6 путем проведения реакции нуклеофильного замещения с первичным или вторичным амином или спиртом в присутствии подходящего основания (такого как NaNH, K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как DMF и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение А2 может быть подвергнуто реакции с йодметаном с образованием соединения А9, которое может быть окислено с помощью окислителя, такого как шСРВА с образованием соединения А10. Соединение А10 превращают в А6 путем проведения реакции нуклеофильного замещения с первичным или вторичным амином или спиртом в присутствии подходящего основания (такого как NaNH, K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как DMF и другой подобный растворитель). Соединение А6 превращают в соединение А7 путем проведения реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой (или с пинаколовым эфиром бороновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение А6 превращают в соединение А8 путем проведения реакции сочетания с B₂Pin₂ в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как KOAc и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединение А8 подвергают далее реакции сочетания с арилгалогенидом или гетероарилгалогенидом в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель) с образованием соединения А7.

Схема В.

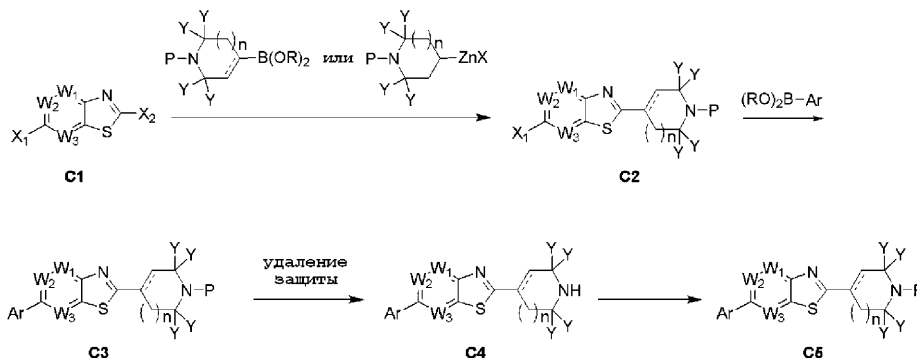
Соединения формулы (II), где R₁ и R₂ независимо выбирают из C₃₋₁₀циклоалкильных, гетероциклических, фенильных или гетероарильных кольцевых систем, могут быть получены, как показано на схеме В ниже.



Соединение В1 (где X₁ и X₂ представляют собой независимо бром, хлор и другие подобные заместители; W₁, W₂, и W₃ представляют собой независимо C-R_a или N, где R_a может представлять собой функциональные заместители для дальнейшей дериватизации с помощью методов, хорошо известных обычному специалисту в данной области) превращают в В2 путем проведения реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой (или с пинаколовым эфиром бороновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединение В2 превращают в соединение В3 путем проведения реакции нуклеофильного замещения с первичным или вторичным амином в присутствии подходящего основания (такого как K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как DMF другой подобный растворитель), или путем проведения реакции сочетания Хартвига-Бухвальда в присутствии катализатора (такого как Pd₂(dba)₃/RuPhos и другой подобный катализатор) и основания (такого как t-BuONa и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель).

Схема С.

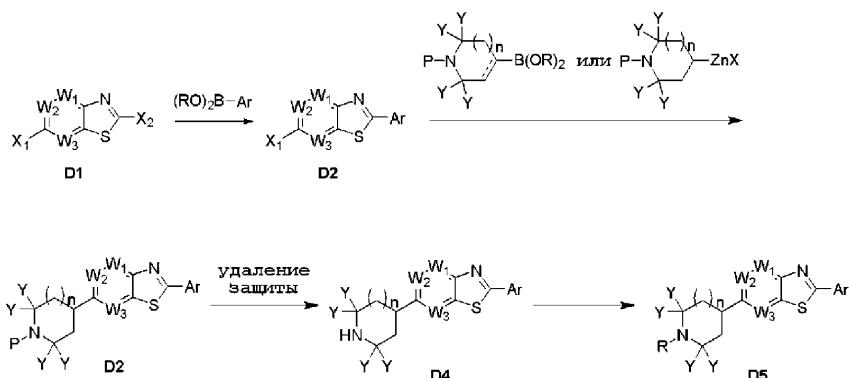
Соединения формулы (I) или формулы (II), где R_1 и R_2 независимо выбирают из C_{3-10} циклоалкильных, гетероциклических, фенильных или гетероарильных кольцевых систем, могут быть получены, как показано на схеме С ниже.



Соединение C1 (где X_1 и X_2 представляют собой независимо бром, хлор и другие подобные заместители; $W_1, W_2,$ и W_3 представляют собой независимо C- R_a или N, где R_a может представлять собой функциональные заместители для дальнейшей дериватизации с помощью методов, хорошо известных обычному специалисту в данной области) превращают в соединение C2 путем проведения реакции сочтения Сузуки с необязательно замещенным и соответствующим образом защищенным аминоксодержащим циклоалкил/циклоалкенил пинаколовым эфиром бороновой кислоты (где Y представляют собой водород или необязательно защищенную алкильную группу, и P представляет собой защитную группу, такую как Boc и другую подобную защитную группу) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение C1 превращают в соединение C2 путем проведения реакции сочтения Негиши с необязательно замещенным и соответствующим образом защищенным аминоксодержащим галогенидом циклоалкилцинка в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединение C2 превращают в соединение C3 путем проведения реакции сочтения Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой (или с пинаколовым эфиром бороновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В результате обработки с помощью реагента для удаления защитной группы, соответствующего защитной группе (такого как HCl в диоксане для Boc защитной группы), соединение C3 превращают в соединение C4. Соединение C4 превращают в соединение C5 путем проведения реакции восстановительного аминирования с подходящим альдегидом и восстановителем (таким как NaBH(OAc)₃ и другой подобный восстановитель) в подходящем растворителе (таком как 1,2-дихлорэтан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение C4 превращают в соединение C5 путем проведения реакции алкилирования с алкилгалогенидом (таким как 2-йодпропан и другой подобный алкилгалогенид) в присутствии соответствующего основания (такого как K₂CO₃ и другое подобное основание). В случаях, когда в кольце, содержащем аминогруппу с основными свойствами, присутствует ненасыщенность, соединение может быть превращено в полностью насыщенный аналог в атмосфере H₂ в подходящем растворителе (таком как метанол и другой подобный растворитель) и в присутствии катализатора (такого как 10% Pd/C и другой подобный катализатор).

Схема D.

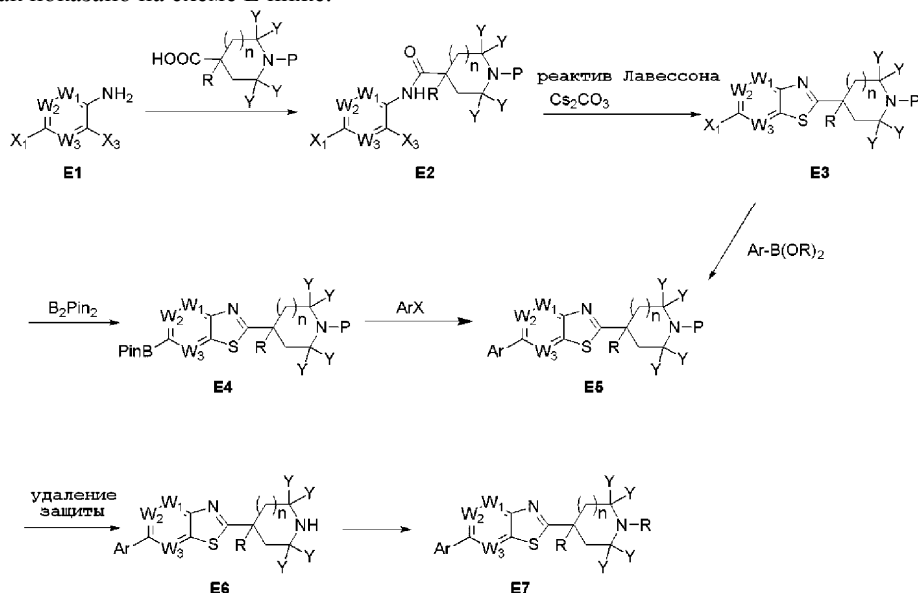
Соединения формулы (II), где R_1 и R_2 независимо выбирают из C_{3-10} циклоалкильных, гетероциклических, фенильных или гетероарильных кольцевых систем, могут быть получены, как показано на схеме D ниже.



Соединение D1 может быть превращено в соединение D4 и D5 с использованием условий, описанных в схеме C, где стадии 1 и 2 исключены.

Схема E.

Соединения формулы (I) или формулы (II), где R_1 и R_2 независимо выбирают из C_{3-10} циклоалкильных, гетероциклических, фенильных или гетероарильных кольцевых систем, могут быть получены, как показано на схеме E ниже.

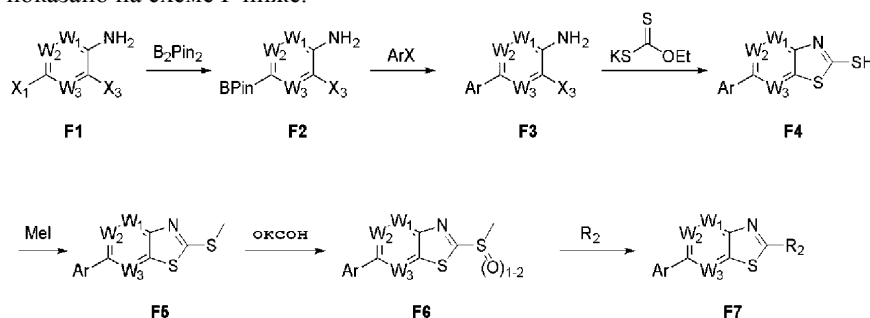


Соединение E1 (где X_1 и X_3 представляют собой независимо бром, хлор, фтор и другой подобный заместитель; W_1 , W_2 , и W_3 представляют собой независимо C- R_a или N, где R_a может представлять собой функциональные заместители для дальнейшей дериватизации с помощью методов, хорошо известных обычному специалисту в данной области) превращают в соединение E2 путем реакции с необязательно замещенной и соответствующим образом замещенной аминокислотой (где Y представляют собой водород или необязательно замещенную алкильную группу, P представляют собой защитную группу, такую как Boc и другая подобная защитная группа, и R представляют собой H, галоген или необязательно замещенную алкильную группу) в присутствии активирующего реагента (такого как оксалилхлорид и другой подобный реагент) и основания (такого как водный раствор пиридина и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как дихлорметан и другой подобный растворитель). Соединение E2 может быть подвергнуто обработке с помощью реагента Лавессона в присутствии основания (такого как Cs_2CO_3 и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как толуол и другой подобный растворитель) с получением соединения E3. Соединение E3 превращают в compound E4 путем проведения реакции сочетания с B_2Pin_2 в присутствии катализатора (такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ и другой подобный катализатор) и основания (такого как KOAc и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединение E4 затем подвергают реакции сочетания с арилгалогенидом или гетероарилгалогенидом в присутствии катализатора (такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K_2CO_3 и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель) с получением соединения E5. В качестве варианта,

соединение E3 превращают в соединение E5 путем проведения реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой (или с пинаколовым эфиром бороновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В результате обработки с помощью реагента для удаления защитной группы, соответствующего защитной группе (такого как HCl в диоксане для Boc защитной группы), соединение E5 превращают в соединение E6. Соединение E6 превращают в соединение E7 путем проведения реакции восстановительного аминирования с подходящим альдегидом и восстановителем (таким как NaBH(OAc)₃ и другой подобный восстановитель) в подходящем растворителе (таком как 1,2-дихлорэтан и другой подобный растворитель).

Схема F.

Соединения формулы (I) или формулы (II), где R₁ и R₂ независимо выбирают из C₃₋₁₀циклоалкильных, гетероциклических, фенильных или гетероарильных кольцевых систем, могут быть получены, как показано на схеме F ниже.



Соединение F1 (где X₁ и X₃ представляют собой независимо бром, хлор, фтор и другой подобный заместитель; W₁, W₂, и W₃ представляют собой независимо C-R_a или N, где R_a может представлять собой функциональные заместители для дальнейшей дериватизации с помощью методов, хорошо известных обычному специалисту в данной области) превращают в соединение F2 путем проведения реакции сочетания с B₂Pin₂ в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как KOAc и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель), которое затем подвергают реакции сочетания с арилгалогенидом или гетероарилгалогенидом в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель) с получением соединения F3. Соединение F3 превращают в соединение F4 путем реакции с этилксантогенатом калия в подходящем растворителе (таком как DMF другой подобный растворитель) при повышенной температуре (такой как 130°C), которое затем подвергают взаимодействию с йодметаном с получением соединения F5. Окисление соединения F5 с помощью оксона дает соединение F6. Соединение F6 превращают в соединение F7 путем проведения реакции нуклеофильного замещения с первичным или вторичным амином в присутствии подходящего основания (такого как K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как DMF другой подобный растворитель).

Конкретные примеры синтезов

С целью более подробного описания и облегчения понимания настоящего изобретения, далее приводятся неограничивающие примеры для более полной иллюстрации объема описанных в изобретении соединений, и эти примеры не следует толковать в качестве конкретных ограничений объема изобретения. Считается, что варианты описанных в изобретении соединений, которые являются известными на данный момент или которые могут быть синтезированы позже, и которые являются очевидными для специалистов в данной области, входят в объем соединений, описанных в изобретении и заявленных далее в формуле изобретения. Эти примеры иллюстрируют получение конкретных соединений. Для специалистов в данной области является очевидным, что методы, описанные в этих примерах, представляют описанные специалистами в данной области методы, которые хорошо зарекомендовали себя при применении в органическом синтезе, и как таковые, представляют собой предпочтительные способы их применения на практике. Однако следует иметь в виду, что, в свете настоящего изобретения, для специалистов в данной области является очевидным, что в раскрытые конкретные способы могут быть внесены многие изменения, и при этом будет достигнут аналогичный или подобный результат без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

Если не указано иное, то, за исключением далее приведенных примеров синтезированных соединений, все используемые в описании и формуле изобретения числа, с помощью которых представлены количества ингредиентов, условия реакции, данные эксперимента и так далее, следует воспринимать как модифицируемые термином "приблизительно". Соответственно, все такие числа представляют собой приблизительные величины, которые могут изменяться в зависимости от требуемых свойств, которые

стремятся достигнуть путем проведения реакции или в результате изменения экспериментальных условий. Следовательно, в пределах ожидаемого диапазона воспроизводимости эксперимента, термин "приблизительно" в применении к полученным данным относится к диапазону представленных данных, который может изменяться в зависимости от среднего квадратического отклонения среднего значения. Кроме того, для предоставленных экспериментальных данных, полученные величины могут быть округлены в большую или меньшую сторону с целью единообразия предоставления данных без потери значимых цифр. По меньшей мере, но не с точки зрения попытки ограничения применения теории эквивалентов для определения объема формулы изобретения, каждый числовой параметр следует толковать с учетом количества значащих цифр и методов округления, используемых специалистами в данной области.

Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, определяющие объем настоящего изобретения, представляют собой приблизительные величины, тем не менее, числовые значения, представленные в приведенных ниже примерах, указаны с максимально возможной точностью. Однако любое числовое значение по своей сути содержит определенные ошибки, являющиеся в обязательном порядке результатом стандартного отклонения, обнаруженного при проведении соответствующих испытательных измерений.

Примеры соединений

Если не указано иное, то на протяжении всех разделов описания настоящего изобретения и формулы изобретения следующие условные сокращенные обозначения имеют следующие значения.

Условные сокращенные обозначения	Значение
Δ	нагревание (в химии) или делеция (в биологии)
AcOH или HOAc	уксусная кислота
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
Ag ₂ SO ₄	сульфат серебра
Ar	аргон
ACN или CH ₃ CN	ацетонитрил
atm	атмосфера (атмосфер)
BBr ₃	трибромид бора
BnNHMe	бензилметиламин
BnOH	бензиловый спирт
Boc	третбутоксикарбонил
Boc ₂ O	дитретбутилдикарбонат
B ₂ pin ₂	бис(пинаколато)дифторбор
BPin	4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланил
Br ₂	бром
Реактив Берджесса	метил N-(триэтиламмонийсульфонил)карбамат
nBuLi или BuLi	н-бутиллитий
t-BuNH ₂	третбутиламин
BuOH	н-бутанол
t-BuONa	третбутоксид натрия

(t-Bu) ₃ P HBF ₄	тритретбутилфосфония тетрафторборат
°C	градусы Цельсия
Cbz-Cl	бензилхлорформиат
CDI	1,1-карбонилдиимидазол или N, N'-карбонил-диимидазол
Celite® или Celite	диатомовая земля (целит)
(COCl) ₂	оксалилхлорид
CO(OMe) ₂	диметилкарбонат
CPME	циклопропилметилвый эфир
CS ₂	дисульфид углерода
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
CuI	йодид меди(I)
CuBr ₂	бромид меди(II)
CuCl ₂	хлорид меди(II)
CuSO ₄	сульфат меди(II)
д/ч/час/часов /мин/с	день(д)/час(ч, час или часов)/минута(мин)/ секунда(с)
DAST	(диэтиламино)серы трифторид
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM или CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-п-бензохинон
DIAD	диизопропил азодикарбоксилат
DIEA или DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин
DMA	диметилацетамид
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
EDC или EDCI	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимида гидрохлорид
EtI	йодэтан
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол

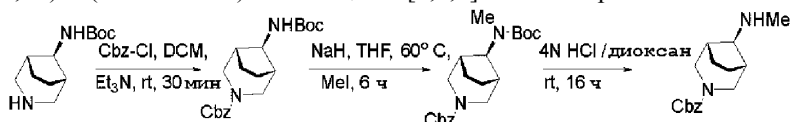
Et ₂ O	диэтиловый эфир
Fmoc-NCS	2-(9H-флуорен-9-илокси)ацетил изотиоцианат
H ₂	водород
HCl	хлористоводородная кислота
H ₂ SO ₄	серная кислота
HATU	1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат
iPrI	2-йодпропан, изопропилйодид
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
KOtBu	третбутоксид калия
KOH	гидроксид калия
KSCN	тиоцианат калия
Реагент Лавессона	2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитиадифосфетан, 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-фосфетан 2,4-дисульфид
LiAlH ₄	алюмогидрид лития
LC/MS, LCMS или LC-MS	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
LDA	диизопропиламин лития
LHMDS	лития бис(триметилсилил)амид или лития гексаметилдисилазид
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MeI	йодметан
MeSO ₃ H	метансульфоная кислота
Me-THF	2-метилтетрагидрофуран
MgSO ₄	сульфат магния
MS	масс-спектрокопия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NFSI	N-фторбензолсульфонимид
NH ₄ Cl	хлорид аммония

NH_4OAc	ацетат аммония
NaBH_4	боргидрид натрия
$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	триацетоксиборгидрид натрия
NaH	гидрид натрия
NaHCO_3	бикарбонат натрия
NaHMDS	бис(триметилсилил)амид натрия или гексаметилдисилазид натрия
NaH	гидрид натрия
NaOAc	ацетат натрия
NaOH	гидроксид натрия
NaOMe	метоксид натрия
Na_2SO_4	сульфат натрия
N_2	азот
NH_4Cl	хлорид аммония
NMP	N-метилпирролидон
NMR	ядерный магнитный резонанс
$\text{Pb}(\text{OAc})_4$	ацетат свинца(IV) или тетраацетат свинца
Pd	палладий
Pd/C	палладий на угле
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	бис(дибензилиденацетон)палладий
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ или Pd_2dba_3	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
$\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$	транс-бис(бензонитрил)дихлорпалладий(II)
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ или $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$	комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]- дихлорпалладия(II) с дихлорметаном
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	ацетат палладия(II)
$\text{Pd}(\text{OH})_2$	гидроксид палладия
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ или $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ или $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$	бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид

PHBu ₃ BF ₄ или tBu ₃ PNHBF ₄	третбутилфосфония тетрафторборат
PhI	йодбензол
PhI(OTFA) ₂	[бис(трифторацетокси)йод]бензол
PhMe	толуол
Ph-N(Tf) ₂ или PhN(Tf) ₂	N-фенилтрифлид, также называемый N-фенил-бис(трифторметансульфонимид)
POCl ₃	фосфорилхлорид или оксихлорид фосфора(V)
PPh ₃	трифенилфосфин
P ₂ S ₅	пентасульфид фосфора
PhMe	толуол
Psi	давление в фунтах на квадратный дюйм
RT	время удерживания
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизо-пропоксибифенил
SOCl ₂	тионилхлорид
SO ₂ Cl ₂	сульфурилхлорид
S-Phos, SPhos или Sphos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
S-Phos-Pd G ₂	хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)- палладий(II)
T ₃ P	пропилфосфоновый ангидрид
TEA, Et ₃ N или NEt ₃	триэтиламин
Ti(OiPr) ₄	изопропоксид титана(IV)
Tf ₂ O	трифторметансульфоновый ангидрид
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TIPS	триизопропилсилан
TLC	тонкослойная хроматография
TMEDA	тетраметилэтилендиамин
TMS	триметилсилан
TMSCl	триметилхлорсилан или триметилсилил хлорид
t-Bu	третбутил
TsOH, p-TsOH или pTSA	тозилевая кислота или п-толуолсульфоновая кислота
X-Phos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-бифенил
ZnCN	цианид цинка

Промежуточное соединение 1.

Бензил (1R,5S,8S)-8-(метиламино)-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-карбоксилат



Стадия 1. трет-Бутил (1R,5S,8S)-3-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)карбамат (500 мг, 2,21 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (2,5 мл) и Et₃N (0,36 мл, 2,58 ммоль) при 0°C. Добавляли по каплям бензилхлорформат

(0,36 мл, 2,44 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Осажденный гидрохлорид триэтиламмония отфильтровывали. Фильтрат очищали хроматографией на силикагеле (10-20% EtOAc в CH₂Cl₂), получая бензил (1R,5S,8S)-8-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-карбоксилат (718 мг, 90%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ: 7,30-7,45 (м, 5H), 5,86 (уш.с, 1H), 5,08-5,18 (м, 2H), 3,90-3,96 (м, 2H), 3,61 (м, 1H), 3,09 (д, J=12 Гц, 1H), 2,97 (д, J=12 Гц, 1H), 2,22-2,27 (м, 2H), 1,86-1,89 (м, 2H), 1,43-1,49 (м, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадия 2. Бензил (1R,5S,8S)-8-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-карбоксилат (716 мг, 1,99 ммоль), THF (12 мл), и NaN (60% масляная суспензия, 160 мг, 4 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли MeI (375 мкл, 6 ммоль). Эту смесь нагревали при 60°C в течение 6 часов. Эту смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (10-20% EtOAc в CH₂Cl₂) давала бензил (1R,5S,8S)-8-((трет-бутоксикарбонил)-(метил)амино)-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-карбоксилат (546 мг, 73%) в виде прозрачного масла.

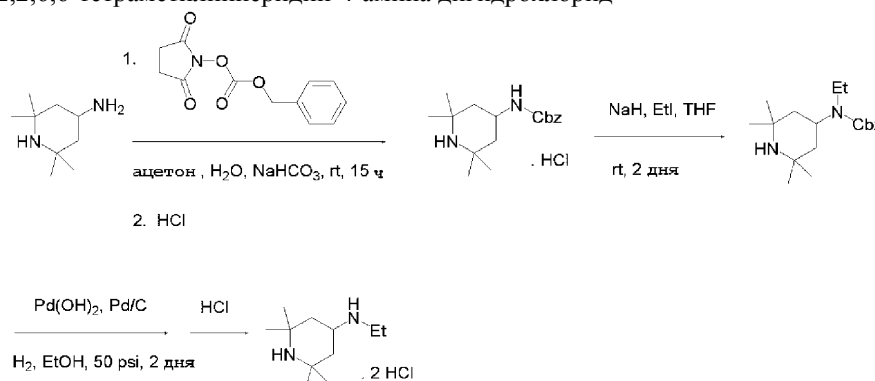
¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ: 7,30-7,45 (м, 5H), 5,10-5,16 (м, 2H), 3,92-3,97 (м, 2H), 3,78 (с, 1H), 3,13 (д, J=12 Гц, 1H), 3,02 (д, J=12 Гц, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,42-2,46 (м, 2H), 1,78-1,83 (м, 2H), 1,53-1,59 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 3. Бензил (1R,5S,8S)-8-((трет-бутоксикарбонил)-(метил)амино)-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-карбоксилат (510 мг, 1,36 ммоль) перемешивали в 4N HCl в диоксане (2 мл, 8 ммоль) при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли эфиром и фильтровали с получением бензил (1R,5S,8S)-8-(метиламино)-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-карбоксилата гидрохлорида (374 мг, 88%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 7,31-7,41 (м, 5H), 5,11-5,20 (м, 2H), 4,04 (дд, J=13 Гц, 3 Гц, 2H), 3,37 (с, 1H), 3,11 (д, J=13 Гц, 1H), 3,01 (д, J=13 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,46-2,54 (м, 2H), 1,82-1,86 (м, 2H), 1,61-1,69 (м, 2H).

Промежуточное соединение 2.

N-Этил-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-амина дигидрохлорид



Стадия 1. 2,2,6,6-Тетраметилпиперидин-4-амин (1 г, 6,4 ммоль), бензил (2,5-диоксопиперолидин-1-ил)карбонат (1,82 г, 7,3 ммоль), NaHCO₃ (1M in H₂O, 14 мл, 14 ммоль) и ацетон (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Продукт, который был очень хорошо растворимым в воде, экстрагировали из реакционной смеси этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Концентрат обрабатывали с помощью HCl в эфире и фильтровали с получением бензил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)карбамата гидрохлорида (1,93 г, 92%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 7,30-7,42 (м, 5H), 5,11 (с, 2H), 4,0-4,06 (м, 1H), 2,08 (дд, J=14 Гц, 3,5 Гц, 2H), 1,54 (уш.с, 6H), 1,47 (м, 2H), 1,41 (с, 6H).

Стадия 2. Бензил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)карбамата гидрохлорид (1,9 г, 5,8 ммоль), THF (19 мл) и суспензию 60% NaN (1,9 г, 48 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли EtI (1,5 мл, 19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Эту смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Проводили очистку хроматографией на силикагеле (5-10% MeOH в CH₂Cl₂, с модификатором 0,1% NH₄OH). Продукт растворяли в эфире и фильтровали для удаления примесей в форме частиц. Фильтрат концентрировали с получением бензил этил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)карбамата (701 мг, 38%) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ: 7,30-7,50 (м, 5H), 5,15 (с, 2H), 4,48 (м, 1H), 3,25 (кв, J=7 Гц, 2H), 1,53-1,59 (м, 2H), 1,38 (т, J=12 Гц, 2H), 1,21 (бр 2, 6H), 1,13 (т, J=7 Гц, 3H), 1,10 (с, 6H).

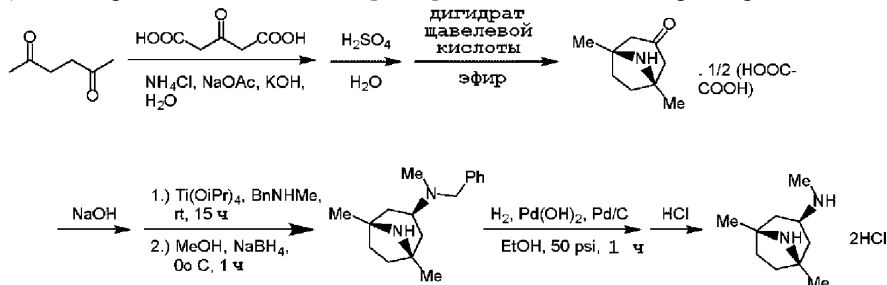
Стадия 3. Бензил этил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)карбамат (700 мг, 2,2 ммоль), этанол (12 мл), 20% Pd(OH)₂ на угле (100 мг) и 10% Pd/C (100 мг) гидрировали при давлении водорода 0,345 МПа в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит®. Фильтрат концентрировали и затем об-

рабатывали раствором HCl в эфире. Образовавшиеся осадки фильтровали и промывали эфиром с получением N-этил-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-амина дигидрохлорида (525 мг, 93%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,48 (с, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,12 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,26 (дд, J=14 Гц, 3,5 Гц, 2H), 1,67 (т, J=13 Гц, 2H), 1,51 (с, 12H), 1,35 (т, J=7 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 3.

(1R,3S,5S)-N,1,5-Триметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амина дигидрохлорид



Стадия 1. Гексан-2,5-дион (10,8 мл, 92,1 ммоль) и 3-оксопентаноиновую кислоту (26 г, 178 ммоль) растворяли в H₂O (75 мл) при 0°C. Добавляли по каплям раствор KOH (23,2 г, 414 ммоль) в H₂O (15 мл), затем раствор NaOAc (9 г, 109,7 ммоль) и NH₄Cl (15 г, 280,4 ммоль) в H₂O (135 мл). Добавляли водный раствор 50% по массе KOH (8 мл) для доведения величины pH до 9. Добавляли дополнительное количество H₂O (60 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Реакционную смесь повторно охлаждали до 0°C. Медленно добавляли 50% по массе H₂SO₄ (120 мл) до тех пор, пока величина pH не достигала 2, что приводило к выделению CO₂. Эту смесь затем промывали с помощью CH₂Cl₂ (2×300 мл). Водный слой подщелачивали с помощью твердого KOH. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (5×300 мл). Слой EtOAc снова промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая неочищенный амин. Его обрабатывали с помощью раствора дигидрата щавелевой кислоты (5,4 г) в 600 мл эфира. Твердое вещество отфильтровывали, промывали с эфиром, затем EtOH, затем снова эфиром с получением полуоксалата (1R,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-она (6,085 г, 27,2%) в виде желтовато-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (D₂O) δ: 2,79 (д, J=12,5 Гц, 2H), 2,59 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,98-2,06 (м, 4H), 1,50 (с, 6H).

Стадия 2. (1R,5S)-1,5-Диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-она полуоксалат (500 мг) распределяли между разбавленным водным раствором NaOH и CH₂Cl₂. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением свободного основания (1R,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-она (330 мг, 2,15 ммоль) в виде прозрачной светло-оранжевой жидкости. Эту жидкость растворяли в изопропоксиде титана (2,15 мл, 7,25 ммоль) и бензилметиламина (0,42 мл, 3,3 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Смесь охлаждали до 0°C. Добавляли MeOH (8,4 мл), затем одной порцией NaBH₄ (195 мг, 5,15 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Добавляли 50% раствор (по массе) KOH (0,8 мл), и смесь затем разбавляли в CH₂Cl₂ и фильтровали через целит. Использовали CH₂Cl₂/MeOH для промывки продукт в слое целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (9/1/0,1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) давала (1R,3S,5S)-N-бензил-N,1,5-триметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амин (413 мг, 74%).

¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 7,25-7,40 (м, 5H), 3,61 (с, 2H), 2,92 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,72-1,77 (м, 2H), 1,55-1,70 (м, 4H), 1,48 (т, J=12 Гц, 2H), 1,29 (с, 6H).

Стадия 3. (1R,3S,5S)-N-Бензил-N,1,5-триметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амин (395 мг, 1,53 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл). Добавляли Pd/C (10%, 100 мг) и Pd(OH)₂ (20% на угле, 100 мг), и смесь гидрировали при давлении водорода 0,345 МПа в течение 1 часа. Реакционную смесь затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Концентрат растирали с раствором HCl в эфире, и полученные твердые вещества фильтровали и промывали эфиром с получением (1R,3s,5S)-N,1,5-триметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амина дигидрохлорида (281 мг, 76%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 3,66 (м, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,31 (дд, J=14 Гц, 5,5 Гц, 2H), 2,10-2,20 (м, 2H), 1,97-2,07 (м, 2H), 1,94 (т, J=13 Гц, 2H), 1,58 (с, 6H).

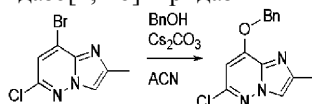
Промежуточное соединение 3а

(1R,3r,5S)-1,5-диэтил-N-метил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амин

Промежуточное соединение 3а получали таким же методом, как промежуточное соединение 3.

¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 3,64 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,36 (дд, J=13,5, 4,5 Гц, 2H), 2,14 (м, 2H), 1,85-2,0 (м, 8H), 1,09 (т, J=7,5 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 4.

8-(Бензилокси)-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин

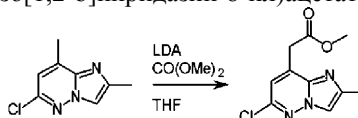
Смесь 8-бром-6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазина (100 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.), бензинового спирта (89 мг, 0,085 мл, 0,81 ммоль, 2,0 экв.) и Cs₂CO₃ (400 мг, 1,2 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (1,0 мл) перемешивали при 88°C в течение ночи, затем охлаждали, разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали на силикагеле этилацетатом в CH₂Cl₂ (градиент 0-10%) с получением 8-бензилокси-6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазина (81 мг, 73%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,62 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,46-7,53 (м, 2H), 7,36-7,44 (м, 3H), 6,41 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 2,48 (д, J=0,6 Гц, 3H).

Используя описанные выше методики, могут быть получены дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Структура	Название и данные
	6-Хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-метилимидазо[1,2- <i>b</i>]-пиридазин-8-амин ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,49 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,50 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,46 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 6,11 (уш.с, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,41 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 2,41 (д, J=0,9 Гц, 3H).
	6-Хлор-8-метокси-2-метилимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,61 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 4,09 (с, 3H), 2,47 (д, J=0,6 Гц, 3H).
	6-Хлор-N,2-диметилимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-амин ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,50 (д, J=0,6 Гц, 1H), 5,90-6,04 (м, 2H), 3,03 (д, J=5,0 Гц, 3H), 2,42 (д, J=0,6 Гц, 3H).
	6-Хлор-N, N,2-триметилимидазо[1,2- <i>b</i>]пиридазин-8-амин ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,49 (д, J=0,9 Гц, 1H), 5,84 (с, 1H), 3,50 (с, 6H), 2,42 (д, J=0,6 Гц, 3H).

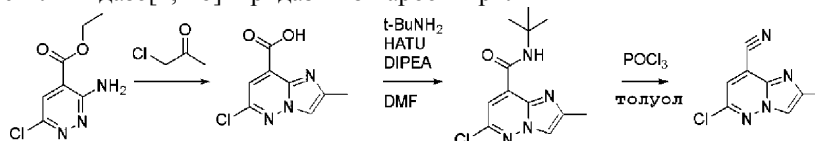
Промежуточное соединение 5.

Метил 2-(6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)ацетат

К раствору 6-хлор-2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (50 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1,2 мл), охлажденному до -45°C, добавляли LDA (2,0 М) (0,17 мл, 0,33 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при -45°C в течение 30 минут, затем добавляли диметилкарбонат (38 мг, 0,035 мл, 0,41 ммоль, 1,5 экв.). Через 30 минут, температуру повышали до 0°C, и смесь перемешивали в течение 2 часов, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl. Смесь экстрагировали этилацетатом, затем сушили и испаряли. Остаток очищали на силикагеле метанолом в дихлорметане (градиент 0-5%) с получением метил 2-(6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)ацетата (48 мг, 0,20 ммоль, 0,73 экв., 73%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,63 (д, J=0,6 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,00 (д, J=0,6 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

Промежуточное соединение 6.

6-Хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-карбонитрил

Стадия 1. Смесь этил 3-амино-6-хлорпиридазин-4-карбоксилата (360 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) и хлор-ацетона (3,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 48 часов, затем охлаждали, разбавляли эфиром и фильтровали. Твердое вещество растворяли в метаноле и очищали на колонке C18 с получением 6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-карбоновой кислоты (150 мг, 40%).

¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,36 (уш.с, 1H), 8,24 (д, J=7,6 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H).

Стадия 2. К раствору 6-хлор-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-8-карбоновой кислоты (150 мг, 0,71 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (4,0 мл) добавляли НАТУ (560 мг, 1,4 ммоль, 2,0 экв.). Через 10 минут, добавляли трет-бутиламин (78 мг, 0,11 мл, 1,1 ммоль, 1,5 экв.), затем DIPEA (280 мг, 0,37 мл, 2,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, после чего анализ методом LC/MS показывал полное завершение реакции. Водный раствор отделяли, затем очищали на силикагеле этилацетатом в гексанах (градиент 2-20%) с получением N-трет-бутил-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-8-карбоксамид (111 мг, 59%).

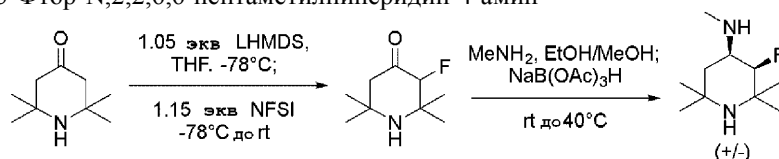
¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 9,82-9,95 (уш.с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,76 (д, J=0,6 Гц, 1H), 2,52 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,56 (с, 9H).

Стадия 3. Смесь N-трет-бутил-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-б]-пиридазин-8-карбоксамид (102 мг, 0,382 ммоль, 0,54 экв.) и POCl₃ (0,80 мл, 8,5 ммоль, 12 экв.) в толуоле (2,0 мл) перемешивали при 110°C в течение 48 часов и охлаждали, и фильтровали. Твердое вещество собирали в виде чистого 6-хлор-2-метилимидазо[1,2-б]-пиридазин-8-карбонитрила (110 мг, 81%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,88 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 2,60 (д, J=0,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 7.

рац (3R,4R)-3-Фтор-N,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амин



Стадия 1. В высушенный в сушильном шкафу флакон добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-он (2,60 г, 16,78 ммоль), который периодически продували азотом. Добавляли THF (10 мл), и перемешиваемую реакционную смесь охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям LHMDS (1 mol/L) в THF (17,7 мл, 17,7 ммоль) в течение 5 минут. Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 минут. К перемешиваемому раствору добавляли порциями N-фторбензолсульфон-имид (6,13 г, 19,45 ммоль) при -78°C в течение 5 минут. Перемешивание продолжали в течение 4 часов при -78°C, затем реакционную смесь медленно подогрели до 23°C в течение 16 часов. Добавляли метанол (20 мл), и реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с помощью дихлорметана в метаноле (градиент 0-10%) с получением белого твердого вещества (1,26 г, 43%).

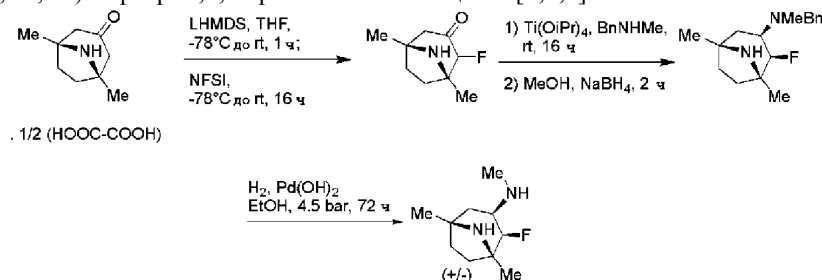
MS m/z 174,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 4,77 (д, J=0,9 Гц, 1H), 2,60 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,42 (дд, J=12,8, 4,6 Гц, 1H), 1,32 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,15 (д, J=3,4 Гц, 3H).

Стадия 2. В высушенный в сушильном шкафу флакон добавляли 3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-он (601,4 мг, 3,47 ммоль), затем метанол (15 мл) и метиламин (33 мас.% в этаноле) (6 мл, 48,2 ммоль). Этот раствор перемешивали при 23°C в течение 45 минут. К этому раствору добавляли порциями триацетоксиборгидрид натрия (3,01 г, 14,2 ммоль) при комнатной температуре, и раствор перемешивали в течение 3 часов. Температуру повышали до 40°C, и добавляли еще одну порцию триацетоксиборгидрида натрия (4,0 экв, 13,8 ммоль), затем перемешивали еще 3 часа при 40°C. Добавляли третью порцию триацетоксиборгидрида натрия (4,0 экв, 13,8 ммоль) при перемешивании при 40°C, и реакционную смесь продолжали перемешивать при 40°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток распределяли между смесью дихлорметан/метанол (9/1) и раствором гидроксида натрия (1,0 N водный раствор). Слои разделяли, и водный слой последовательно экстрагировали один раз смесью дихлорметан/метанол (9/1) и затем два раза дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением светложелтовато-коричневого твердого вещества в коричневой жидкости, которая полностью отверждалась после стояния в течение 2-3 недель (519,3 мг, 79%).

MS m/z 189,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 4,42 (дд, J=50,7, 1,2 Гц, 1H), 3,01 (ддд, J=30,2, 12,5, 4,3, 1,5 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 1,70 (дд, J=12,8, 4,3 Гц, 1H), 1,36 (т, J=12,7 Гц, 1H), 1,24 (с, 3H), 1,23 (д, J=1,8 Гц, 3H), 1,20 (д, J=2,4 Гц, 3H), 1,19 (с, 3H), NH протоны не обнаруживались.

Промежуточное соединение 8.

рац (1S,2R,3R,5R)-2-фтор-N,1,5-триметил-8-азабицикло[3,2,1]-октан-3-амин



Стадия 1. В высушенный в сушильном шкафу флакон добавляли 1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-она $\frac{1}{2}$ оксалат (491 мг, 2,87 ммоль, 1,0 экв.) и THF (5 мл), смесь охлаждали до -78°C . Добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (1,0 М в THF, 11 мл, 11,0 ммоль, 3,83 экв.), и затем суспензию подогрели до комнатной температуры в течение 1 часа. Суспензию охлаждали до -78°C , и затем добавляли порциями N-фторбензолсульфонимид (1,98 г, 6,27 ммоль, 2,18 экв.). После завершения добавления, реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и затем твердое вещество растирали с $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1). Суспензию фильтровали, и оранжевый фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя с помощью 0-40% MeOH в CH_2Cl_2 с получением загрязненного примесями рацемического 4-фтор-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-она (491,3 мг, 57% по массе). MS m/z 172,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. В высушенный в сушильном шкафу флакон добавляли загрязненный примесями рацемический 4-фтор-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-он (373 мг, 2,18 ммоль, 1,0 экв.), затем изопропоксид титана(IV) (3,4 мл, 11 ммоль, 5,2 экв.) и N-метил-1-фенилметиламин (0,71 мл, 5,5 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли метанол (10 мл), затем боргидрид натрия (802 мг, 20,7 ммоль, 9,53 экв.). Перемешивание продолжали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию останавливали водным раствором гидроксида натрия (0,2 N, 35 мл). Реакционную смесь затем разбавляли с помощью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) и фильтровали через целит для разрушения эмульсий. Затем слои разделяли, и водный слой два раза экстрагировали смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя с помощью 0-15% MeOH в CH_2Cl_2 , с получением рац (1S,3S,4S,5R)-N-бензил-4-фтор-N,1,5-триметил-8-азабицикло-[3,2,1]октан-3-амина (40,5 мг, 7%).

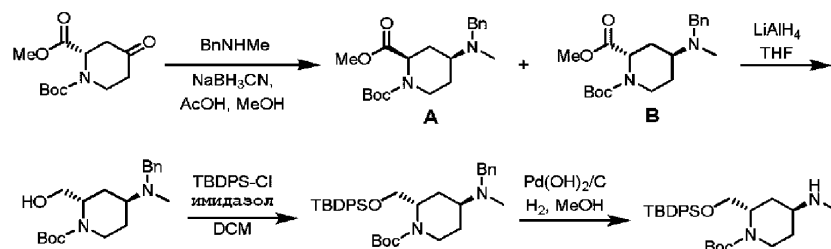
MS m/z 277,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,23-7,42 (м, 5H), 4,60 (дд, $J=50,7$, 2,4 Гц, 1H), 3,78 (д, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,70 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 2,85 (дддд, $J=36,0$, 10,1, 8,2, 2,4 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,77 (уш.д, $J=9,2$ Гц, 2H), 1,65-1,71 (м, 2H), 1,56-1,64 (м, 2H), 1,33 (д, $J=2,4$ Гц, 6H); 1 NH не обнаруживался.

Стадия 3. Рац (1S,3S,4S,5R)-N-бензил-4-фтор-N,1,5-триметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амин (40,5 мг, 0,147 ммоль, 1,0 экв.), гидроксид палладия (20% по массе на угле) (19,4 мг, 0,0276 ммоль, 0,19 экв.) и этанол (5 мл) смешивали и перемешивали в атмосфере водорода при 0,44 Мпа в течение 72 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и споласкивали с помощью EtOH. Фильтрат концентрировали с получением рац (1S,3S,4S,5R)-4-фтор-N,1,5-триметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амина (23,3 мг, 85%).

MS m/z 187,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 4,40 (дд, $J=50,7$, 3,1 Гц, 1H), 2,93 (дддд, $J=30,5$, 12,2, 6,1, 3,1 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,77 (дд, $J=13,0$, 6,0 Гц, 1H), 1,62-1,71 (м, 2H), 1,53-1,61 (м, 2H), 1,27-1,32 (м, 1H), 1,24 (с, 3H), 1,19 (с, 3H); 2 NH не обнаруживались.

Промежуточное соединение 9.

(\pm) 2,4-тран трет-бутил 2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси-метил]-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилат



Стадия 1. (\pm) 1-(трет-бутил) 2-метил (11)-4-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилат (10 г, 38,9 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл). Добавляли N-метилбензиламин (8 мл, 62 ммоль), затем уксусную кислоту (1 мл, 17,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После охлаждения смеси до 0°C , добавляли одной порцией NaBH_3CN (3,7 г, 59 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 часов. Смесь распределяли между EtOAc и H_2O . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и затем концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (20-50% EtOAc в гексанах) давала (\pm)1-(трет-бутил) 2-метил (цис)-4-(бензил(метил)амино)пиперидин-1,2-дикарбоксилат (A) (3,96 г, 28%) в виде второго высшего основного компонента на пластинке для тонкослойной хроматографии (TLC) (при визуализации путем окрашивания йодом), и (\pm) 1-(трет-бутил) 2-метил (транс)-4-(бензил(метил)амино)пиперидин-1,2-дикарбоксилат (B) (2,49 г, 18%) в виде низшего основного нефонового компонента на пластинке для TLC.

A: ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,20-7,40 (м, 5H), 4,49 (м, 1H), 3,70-3,85 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,35-3,50 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 2,45-2,60 (м, 2H), 2,10 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,93-2,00 (м, 1H), 1,70-1,78 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

B: ^1H ЯМР (метанол- d_4) 1:1 смесь ротамеров 5: 7,33 (д, $J=4,3$ Гц, 4H), 7,23-7,29 (м, 1H), 4,89-4,99 (м,

1H), 4,03-4,09 (м, 1H), 3,67-3,72 (м, 3H), 3,63 (с, 2H), 2,84-3,05 (м, 1H), 2,39-2,50 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,70-1,92 (м, 2H), 1,51-1,57 (м, 1H), 1,46 (уш.д, 9H).

Стадия 2. (±) 2,4-транс O¹-трет-бутил O²-метил 4-[бензил(метил)амино]пиперидин-1,2-дикарбоксилат (2,49 г, 6,87 ммоль) растворяли в безводном THF (45 мл) в высушенной в сушильном шкафу круглодонной колбе объемом 100 мл. Добавляли высушенную в сушильном шкафу покрытую тефлоном магнитную мешалку. Колбу снабжали крышкой с диафрагмой, и свободное пространство продували сухим N₂. Колбу затем погружали в ледяную баню, и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям 1,0 М раствор LiAlH₄ в THF (6,3 мл, 6,3 ммоль, 0,92 экв.) в атмосфере N₂ при комнатной температуре, и реакционную смесь (прозрачный раствор) перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли безводным Et₂O (20 мл) и гасили методом Физера при интенсивном перемешивании при 0°C, при продувке N₂. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь затем фильтровали через целит (слой 45×15 мм), и целит промывали смесью 1:1 Et₂O/EtOAc (150 мл). Прозрачный бесцветный фильтрат концентрировали на ротаторном испарителе, затем при высоком вакууме (0,3 мм.рт.ст., комнатная температура) с получением неочищенного (±) 2,4-транс трет-бутил 4-[бензил(метил)амино]-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (2,22 г, 97% выход) в виде прозрачного светло-янтарного текучего масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,34-7,27 (м, 4H), 7,26-7,21 (м, 1H), 4,49 (д, J=50,4 Гц, 1H), 4,13 (д, J=56,5 Гц, 1H), 3,73 (т, J=10,0 Гц, 1H), 3,63-3,48 (м, 3H), 2,95-2,77 (м, 1H), 2,71 (т, J=11,8 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,89 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,81 (д, J=10,5 Гц, 1H), 1,65 (тд, J=12,8, 6,2 Гц, 1H), 1,52-1,40 (м, 10H); OH протон не обнаруживался.

Стадия 3. В круглодонную колбу объемом 100 мл загружали раствор (±) 2,4-транс трет-бутил 4-[бензил(метил)амино]-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (2,22 г, 6,64 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл), покрытую тефлоном магнитную мешалку и кристаллический имидазол (0,610 г, 8,96 ммоль, 1,35 экв.). После полного растворения имидазола, в раствор добавляли трет-бутил-дифенилхлорсилан (1,90 мл, 7,33 ммоль, 1,10 экв.), что приводило к образованию осадка в течении ~5 минут. Реакционную смесь осторожно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После чего, реакционную смесь разбавляли с помощью CH₂Cl₂ (30 мл), переносили в делительную воронку объемом 125 мл и промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл). Органическую фазу затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и прозрачный бесцветный фильтрат концентрировали на ротаторном испарителе с получением вязкого прозрачного бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле на системе ISCO: картридж с силикагелем 80-g (приведенный в равновесие с CH₂Cl₂), CH₂Cl₂ изократическое элюирование (10 минут), затем CH₂Cl₂/EtOAc градиентное элюирование (1:0-1:9 в течение 40 минут, 60 мл/мин), фракции 50 мл. Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали на ротаторном испарителе и затем сушили под высоким вакуумом (0,3 мм.рт.ст., комнатная температура, в течение ночи) с получением (±) 2,4-транс трет-бутил 4-[бензил(метил)амино]-2-[[трет-бутил(дифенил)сил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (2,76 г, 73% выход) в виде прозрачного бесцветного вязкого масла.

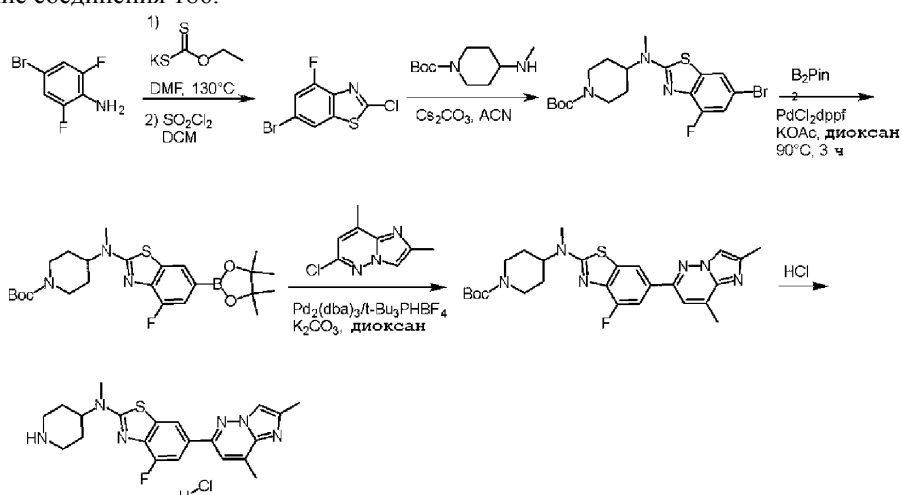
¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,66 (д, J=7,0 Гц, 4H), 7,45-7,36 (м, 6H), 7,36-7,26 (м, 4H), 7,26-7,20 (м, 1H), 4,74-4,36 (м, 1H), 4,24-3,93 (м, 1H), 3,73-3,45 (м, 4H), 2,88-2,59 (м, 2H), 2,32-2,05 (м, 4H), 1,86-1,68 (м, 1H), 1,68-1,54 (м, 1H), 1,53-1,37 (м, 10H), 1,06 (с, 9H).

Стадия 4. (±) 2,4-транс трет-бутил 4-[бензил(метил)амино]-2-[[трет-бутил(дифенил)сил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилат (2,35 г, 4,10 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл) в бомбовом реакторе объемом 100 мл фирмы Рагг. Через раствор барботировали аргоном в течение 5 минут, затем добавляли 20% Pd(OH)₂/C (0,30 г, 0,43 ммоль, 0,10 экв.). Бомбовый реактор устанавливали на шейкере фирмы Рагг, продували H₂ (5×0,14 МПа), затем загружали водород до конечного давления H₂ 0,345 МПа. Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 50 часов. Реакционную смесь затем фильтровали через слой 45×20 мм целита, и слой целита промывали с помощью MeOH (200 мл). Прозрачный бесцветный фильтрат концентрировали на ротаторном испарителе с получением прозрачного очень светло-янтарного масла. Неочищенный продукт очищали на дистилляторе Kugelrohr (260°C, 0,8 мм.рт.ст.) с получением требуемого (±) 2,4-транс трет-бутил 2-[[трет-бутил(диметил)сил]оксиметил]-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (1,22 г, 83% выход) в виде прозрачного бесцветного вязкого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,70-7,60 (м, 4H), 7,47-7,34 (м, 6H), 4,63-4,31 (м, 1H), 4,20-3,87 (м, 1H), 3,73-3,59 (м, 2H), 2,70 (уш.с, 1H), 2,56 (уш.с, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,20 (уш.с, 1H), 1,83 (уш.с, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,31-1,19 (м, 2H), 1,05 (с, 9H).

Пример 1.

Получение соединения 186.



Стадия 1. Смесь 4-бром-2,6-дифторанилина (4,16 г, 20,0 ммоль, 1,00 экв.) и этоксикарботионилсульфанила калия (7,69 г, 48,0 ммоль, 2,40 экв.) в DMF (25 мл) перемешивали при 130°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1 N раствором HCl (150 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали водой, и сушили. Полученный материал суспендировали в CH₂Cl₂ (25 мл) и медленно добавляли SO₂Cl₂ (27,5 г, 16,5 мл, 200 ммоль, 10,0 экв.), и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Медленно добавляли воду при 0°C для остановки реакции. Полученный осадок собирали фильтрацией и очищали на силикагеле этилацетатом в гексанах (градиент 2-10%) с получением 6-бром-2-хлор-4-фтор-1,3-бензотиазола (5,08 г, 95,3%). MS m/z 266,1, 268,0, 270,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. Смесь 4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (88 мг, 0,41 ммоль, 1,1 экв.), 6-бром-2-хлор-4-фтор-1,3-бензотиазола (100 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) и Cs₂CO₃ (240 мг, 0,75 ммоль, 2,0 экв.) в ацетонитриле (1,0 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи, затем охлаждали, разбавляли этилацетатом и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле этилацетатом в гексанах (градиент 2-10%) с получением трет-бутил 4-[(6-бром-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил)метиламино]пиперидин-1-карбоксилата (94 мг, 56%). MS m/z 388,2, 390,0 [M+H]⁺.

Стадия 3. Смесь трет-бутил 4-[(6-бром-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил)метиламино]пиперидин-1-карбоксилата (94 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.), B₂Pin₂ (81 мг, 0,32 ммоль, 1,5 экв.), PdCl₂(dppf) (16 мг, 0,021 ммоль, 0,10 экв.) и KOAc (63 мг, 0,63 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 часов в атмосфере Ar, затем охлаждали, разбавляли этилацетатом и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле этилацетатом в гексанах (градиент 3-50%) с получением трет-бутил 4-[[4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метиламино]-пиперидин-1-карбоксилата (96 мг, 92%). MS m/z 492,1 [M+H]⁺.

Стадия 4. Смесь трет-бутил 4-[[4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метиламино]-пиперидин-1-карбоксилата (48 мг, 0,1 ммоль, 1,1 экв.), 6-хлор-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазина (16 мг, 0,088 ммоль, 1,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (4,1 мг, 0,0044 ммоль, 0,05 экв.), (t-Bu)₃P·HBF₄ (2,6 мг, 0,0088 ммоль, 0,1 экв.) 2,0 M водного раствора K₂CO₃ (0,13 мл, 0,26 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 часов в атмосфере Ar, затем охлаждали и разбавляли этилацетатом. Смесь промывали водой, соевым раствором, и органический слой сушили над сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали на силикагеле этилацетатом в дихлорметане (градиент 10-100%) с получением трет-бутил 4-[[6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]метиламино]пиперидин-1-карбоксилата (12 мг, 27%). MS m/z 511,4 [M+H]⁺.

Стадия 5. К раствору трет-бутил 4-[[6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]метиламино]-пиперидин-1-карбоксилата в CH₂Cl₂ (1,0 мл) добавляли TFA (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем органические летучие компоненты удаляли в токе азота. Остаток очищали хроматографией на C18 с получением 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амина гидрохлорида (24 мг) после обработки с помощью HCl в эфире.

MS m/z 411,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,41 (с, 1H), 8,31 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,28 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,95-8,01 (м, 1H), 4,67-4,77 (м, 1H), 3,57-3,64 (м, 2H), 3,24-3,31 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,80 (д, J=0,6 Гц, 3H), 2,67 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,09-2,29 (м, 4H).

Используя методику, описанную для примера 1 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

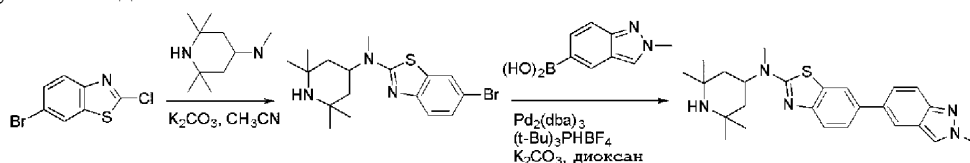
045014

Соединение	Данные
132	MS m/z 411,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,59-9,70 (м, 1H), 9,22-9,34 (м, 1H), 8,51 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,21 (уш.с, 1H), 7,96 (дд, J=12,3, 1,6 Гц, 1H), 4,20-4,32 (м, 2H), 3,50 (уш.с, 2H), 3,31 (дд, J=13,6, 11,7 Гц, 2H), 2,70 (д, J=0,6 Гц, 3H), 2,54 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,6 Гц, 6H).
164	MS m/z 411,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,23 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,76-7,81 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 4,60-4,67 (м, 1H), 3,40-3,48 (м, 1H), 3,28-3,39 (м, 1H), 3,09-3,17 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 1,98-2,05 (м, 3H), 1,79-1,89 (м, 1H), 1,31 (д, J=6,3 Гц, 3H).
165	MS m/z 425,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,23 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,15 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=12,1, 1,7 Гц, 1H), 4,57-4,68 (м, 1H), 3,43-3,48 (м, 1H), 3,32-3,40 (м, 1H), 3,10-3,17 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,65 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,52 (д, J=0,9 Гц, 3H), 1,96-2,09 (м, 3H), 1,77-1,87 (м, 1H), 1,30 (д, J=6,3 Гц, 3H).
185	MS m/z 397,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,27-8,34 (м, 3H), 8,21 (с, 1H), 7,88 (д, J=11,7 Гц, 1H), 4,51 (уш.с, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,10-3,20 (м, 5H), 2,53 (с, 3H), 2,01-2,22 (м, 4H).
192	MS m/z 437,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,29 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,85 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,60-4,72 (м, 1H), 4,05 (уш.с, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,51-2,59 (м, 5H), 2,04-2,17 (м, 4H), 1,90-1,98 (м, 2H).
202	MS m/z 427,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=12,0, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 4,55-4,64 (м, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,46 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,14 (тд, J=12,9, 3,2 Гц, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,49 (д, J=0,9 Гц, 3H), 1,97-2,15 (м, 4H).
209	MS m/z 423,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,25 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,23 (с, 2H), 8,16 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=12,0, 1,6 Гц, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,06 (уш.с, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,47 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,13-2,25 (м, 2H), 2,08 (уш.с, 4H), 1,86-1,95 (м, 2H).
225	MS m/z 410,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,3 Гц, 2H), 7,35 (дд, J=12,0, 1,6 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,18-4,35 (м, 1H), 3,30 (д, J=12,3 Гц, 2H), 3,14 (с, 3H), 2,86 (тд, J=12,1, 2,8 Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,41 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,83-1,94 (м, 4H).

226	MS m/z 421,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,18 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,41-7,47 (м, 1H), 4,44-4,54 (м, 1H), 3,37-3,45 (м, 2H), 3,04-3,11 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,45 (д, J=0,9 Гц, 3H), 1,94-2,09 (м, 4H).
231	MS m/z 422,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,80-8,84 (м, 1H), 8,41-8,43 (м, 1H), 8,38-8,40 (м, 1H), 7,93-8,00 (м, 1H), 4,70-4,77 (м, 1H), 3,56-3,63 (м, 2H), 3,23-3,30 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,13-2,27 (м, 4H).
235	MS m/z 448,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,81-9,09 (м, 1H), 8,46 (уш.с, 2H), 7,98 (уш.с, 1H), 4,90 (м, 1H), 4,23 (уш.с, 2H), 3,20 (уш.с, 3H), 2,71 (уш.с, 3H), 1,92-2,44 (м, 8H).
236	MS m/z 466,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,67 (с, 1H), 8,31-8,34 (м, 1H), 8,24-8,27 (м, 1H), 7,86-7,92 (м, 1H), 4,84-4,95 (м, 1H), 4,07-4,14 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,55 (д, J=0,6 Гц, 3H), 2,14 (уш.с, 6H), 1,92-1,99 (м, 2H).
237	MS m/z 423,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J=11,3 Гц, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,43 (с, 3H), 4,24 (уш.с, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,39 (уш.с, 2H), 2,26 (с, 4H), 2,08 (д, J=10,7 Гц, 2H).
248	MS m/z 383,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,43 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,30 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=11,8, 1,7 Гц, 1H), 5,24 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,62-4,72 (м, 2H), 4,39-4,51 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,79 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,60-2,71 (м, 3H).
250	MS m/z 397,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85-7,91 (м, 1H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,45-4,56 (м, 1H), 3,42-3,50 (м, 2H), 3,10 (с, 5H), 2,39 (с, 3H), 2,00-2,14 (м, 4H).
258	MS m/z 411,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,25-8,32 (м, 3H), 8,20 (с, 1H), 7,86 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,54 (уш.с, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,33 -3,42 (м, 1H), 3,07-3,16 (м, 4H), 2,52 (с, 3H), 1,99-2,11 (м, 3H), 1,88 (м, 1H), 1,31 (д, J=6,3 Гц, 3H).
259	MS m/z 411,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,26-8,32 (м, 3H), 8,21 (с, 1H), 7,86 (дд, J=12,0, 0,9 Гц, 1H), 4,54 (уш.с, 1H), 3,89 (уш.с, 1H), 3,37 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,30 (уш.с, 1H), 3,09 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,26 (м, 1H), 2,04 (м, 2H), 1,89 (д, J=13,9 Гц, 1H), 1,47 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 2.

Получение соединения 20.



Стадия 1. Смесь 6-бром-2-хлор-1,3-бензотиазола (600 мг, 2,4 ммоль, 1,0 экв.), N,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амина (490 мг, 0,54 мл, 2,9 ммоль, 1,2 экв.) и K₂CO₃ (1000 мг, 7,2 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (6,0 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи и охлаждали, разбавляли этилацетатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 6-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амина, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2. Смесь 6-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амина (60 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.), (2-метилиндазол-5-ил)бороновой кислоты (36 мг, 0,20 ммоль, 1,3 экв.), Pd₂(dba)₃

(7,3 мг, 0,0078 ммоль, 0,050 экв.), (t-Bu)₃P HBF₄ (4,6 мг, 0,016 ммоль, 0,10 экв.) и K₂CO₃ (2,0 М водный раствор) (0,24 мл, 0,47 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа и охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали на щелочном оксиде алюминия этилацетатом в гексанах (градиент 10-100%) с получением N-метил-6-(2-метилиндазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амин (57 мг, 84%).

MS m/z 434,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,85 (с, 1H), 7,78 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,73-7,75 (м, 1H), 7,68 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,47-7,55 (м, 3H), 4,20-4,34 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 1,74 (дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,36 (д, J=10,7 Гц, 2H), 1,27-1,33 (м, 6H), 1,10-1,21 (м, 6H).

Используя методику, описанную для примера 2 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
7	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,36 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,63-7,68 (м, 1H), 7,59 (дд, J=10,8, 8,7, 1,9 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,47-3,54 (м, 4H), 2,79-2,86 (м, 4H).
8	MS m/z 378,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,27 (уш.с, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,28 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,67-7,83 (м, 3H), 7,61 (дд, J=9,0, 1,6 Гц, 1H), 4,57 (уш.с, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,42 (д, J=12,0 Гц, 2H), 3,04-3,22 (м, 5H), 2,15-2,30 (м, 2H), 2,01 (д, J=11,7 Гц, 2H).
21	MS m/z 448,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,93 (с, 1H), 7,87 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,68 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,57-7,64 (м, 2H), 7,35-7,40 (м, 1H), 4,30-4,41 (м, 1H), 4,27 (с, 3H), 3,14 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,83 (дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,35-1,50 (м, 8H), 1,24 (уш.с, 6H).
23	MS m/z 452,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,86 (с, 1H), 7,71-7,75 (м, 1H), 7,68 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,26 (дд, J=12,0, 1,6 Гц, 1H), 4,29 (уш.с, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 1,75 (дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,43-1,54 (м, 2H), 1,31-1,37 (м, 6H), 1,21 (д, J=4,1 Гц, 6H).
24	MS m/z 466,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,93 (с, 1H), 7,65 (дд, J=6,3, 1,3 Гц, 2H), 7,31-7,38 (м, 2H), 4,25-4,37 (м, 4H), 3,17 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,83 (дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,42-1,52 (м, 2H), 1,39 (с, 6H), 1,21-1,28 (м, 6H).
28	MS m/z 392,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,23-9,93 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,13 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,64-7,68 (м, 1H), 7,62 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,56-7,60 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,18 (с, 5H), 3,21 (т, J=12,0 Гц, 3H), 2,70 (уш.с, 6H), 2,09 (д, J=11,7 Гц, 2H), 1,68 (д, J=8,2 Гц, 2H).
29	MS m/z 364,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,39 (с, 1H), 8,28 (уш.с, 3H), 8,17 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,64-7,69 (м, 2H), 7,59 (дд, J=9,1, 1,6 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,19 (с, 3H), 4,14 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,27-3,42 (м, 3H), 2,08 (д, J=10,7 Гц, 2H), 1,67 (дд, J=11,8, 3,6 Гц, 2H).
33	MS m/z 448,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,11 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,38 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 4,29-4,44 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 1,83 (дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,46 (т, J=12,0 Гц, 2H), 1,39 (д, J=2,5 Гц, 6H), 1,24 (уш.с, 6H).

045014

34	MS m/z 420,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,41 (д, J=9,8 Гц, 1H), 8,38 (д, J=10,7 Гц, 1H), 8,02-8,18 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,50-7,69 (м, 4H), 4,60 (уш.с, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,05 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,81 (д, J=11,7 Гц, 2H), 1,37-1,55 (м, 12H).
35	MS m/z 364,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,25-10,81 (м, 1H), 9,09 (уш.с, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,66-7,72 (м, 2H), 7,57 (дд, J=9,0, 1,4 Гц, 1H), 4,28 (уш.с, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,32-3,44 (м, 2H), 3,04 (уш.с, 2H), 2,22 (д, J=10,7 Гц, 2H), 1,79-1,96 (м, 2H).
38	MS m/z 364,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,02 (уш.с, 1H), 9,71 (уш.с, 1H), 8,44 (уш.с, 1H), 8,25 (уш.с, 1H), 7,99 (уш.с, 1H), 7,56-7,78 (м, 4H), 5,10 (уш.с, 1H), 4,20 (уш.с, 3H), 3,13-3,60 (м, 7H), 2,33 (уш.с, 1H), 2,18 (уш.с, 1H).
51	MS m/z 502,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,82-8,90 (м, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,23 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,67 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,56-4,70 (м, 1H), 4,26 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 1,90-1,96 (м, 4H), 1,52 (с, 6H), 1,44 (с, 6H).
54	MS m/z 462,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,33 (с, 1H), 8,09-8,13 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 4,39-4,55 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,94-3,01 (м, 2H), 1,68-1,83 (м, 4H), 1,34-1,44 (м, 9H), 1,30 (уш.с, 6H).
55	MS m/z 448,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,81-8,90 (м, 1H), 8,63-8,70 (м, 1H), 8,31-8,43 (м, 2H), 8,09-8,17 (м, 1H), 7,86-7,95 (м, 1H), 7,79-7,85 (м, 1H), 7,52-7,60 (м, 1H), 4,59-4,73 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,84-1,98 (м, 4H), 1,51 (с, 6H), 1,44 (с, 6H).
57	MS m/z 452,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,87-8,95 (м, 1H), 8,49-8,53 (м, 1H), 8,17-8,19 (м, 1H), 7,81-7,84 (м, 1H), 7,64-7,68 (м, 1H), 7,50-7,54 (м, 1H), 7,39-7,45 (м, 1H), 4,55-4,66 (м, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 1,86-1,99 (м, 4H), 1,51 (с, 6H), 1,45 (с, 6H).
62	MS m/z 459,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,81-8,88 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,26 (с, 2H), 7,81-7,89 (м, 1H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,52-7,56 (м, 1H), 4,58-4,68 (м, 1H), 4,26 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 1,88-1,96 (м, 4H), 1,52 (с, 6H), 1,44 (с, 6H).

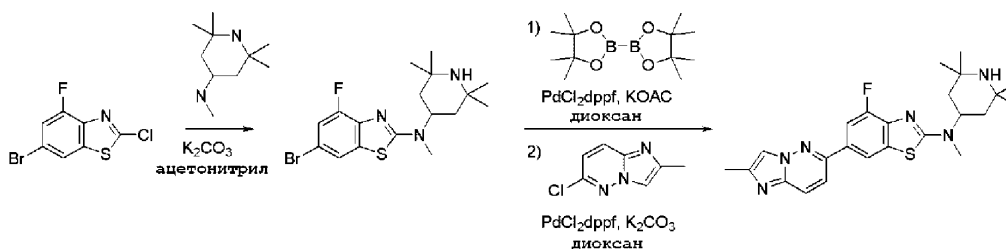
045014

63	MS m/z 434,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,23-9,26 (м, 1H), 9,04-9,11 (м, 1H), 8,23-8,29 (м, 2H), 8,03-8,08 (м, 2H), 7,96-8,00 (м, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,60-7,64 (м, 1H), 4,57-4,72 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,95-2,03 (м, 2H), 1,86-1,93 (м, 2H), 1,52 (с, 6H), 1,47 (с, 6H).
64	MS m/z 421,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,26 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,63-7,76 (м, 4H), 5,59-5,69 (м, 1H), 4,25 (с, 3H), 2,30 (дд, J=12,3, 3,5 Гц, 2H), 1,51 (уш.с, 2H), 1,40 (с, 6H), 1,30 (с, 6H).
68	MS m/z 435,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,94 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,78 (д, J=3,2 Гц, 2H), 5,69-5,81 (м, 1H), 4,48 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,54 (дд, J=13,7, 3,9 Гц, 2H), 1,96 (дд, J=13,4, 10,9 Гц, 2H), 1,63-1,69 (м, 6H), 1,56-1,62 (м, 6H).
80	MS m/z 474,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,77-8,84 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,79-7,87 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,55-4,66 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,40-2,44 (м, 1H), 1,89-1,95 (м, 4H), 1,51 (с, 6H), 1,43 (с, 6H), 0,98-1,18 (м, 4H).
81	MS m/z 392,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,09-9,25 (м, 2H), 8,40 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,65-7,72 (м, 2H), 7,60 (дд, J=8,5, 5,0 Гц, 2H), 4,54 (уш.с, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,38 (д, J=10,4 Гц, 2H), 3,05-3,17 (м, 4H), 2,15 (дд, J=12,5, 3,6 Гц, 1H), 1,90-2,02 (м, 3H), 1,32 (д, J=6,3 Гц, 3H).
91	MS m/z 477,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,10 (с, 1H), 8,06 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 4,35-4,50 (уш.с, 1H), 4,34 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 1,84 (дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,45-1,60 (м, 2H), 1,42 (уш.с, 6H), 1,30 (уш.с, 6H).
93	MS m/z 462,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,10 (с, 1H), 8,99 (д, J=11,3 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,09-8,20 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,61-4,74 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 3,01 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,96-2,05 (м, 2H), 1,87-1,94 (м, 2H), 1,52 (с, 6H), 1,45 (с, 6H), 1,36 (т, J=7,6 Гц, 3H).
96	MS m/z 502,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,09-9,12 (м, 1H), 8,19-8,22 (м, 1H), 7,92-7,95 (м, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,51-7,55 (м, 1H), 4,26-4,33 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,60-1,65 (м, 2H), 1,43-1,50 (м, 2H), 1,24 (с, 6H), 1,10 (с, 6H).

111	MS m/z 452,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,92-9,08 (м, 2H), 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,00-8,18 (м, 3H), 7,71 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,56-4,75 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 1,86-2,03 (м, 4H), 1,52 (с, 6H), 1,45 (с, 6H).
127	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,37-9,48 (м, 1H), 8,47 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,39 (уш.с, 2H), 8,20-8,31 (м, 1H), 7,95 (дд, J=12,3, 1,6 Гц, 1H), 4,55-4,83 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,04-2,13 (м, 2H), 1,89 (д, J=10,1 Гц, 2H), 1,49-1,56 (м, 12H).
138	MS m/z 459,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,20 (с, 1H), 8,75-8,84 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,79-7,87 (м, 1H), 7,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,59-4,70 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,87-1,98 (м, 4H), 1,51 (с, 6H), 1,43 (с, 6H).
146	MS m/z 420,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,40 (уш.с, 1H), 9,24 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,56-4,77 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,34 (д, J=11,7 Гц, 1H), 3,22-3,29 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,18 (дд, J=12,0, 4,1 Гц, 1H), 2,10 (т, J=12,9 Гц, 1H), 1,95 (д, J=13,9 Гц, 1H), 1,85 (д, J=11,0 Гц, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,44 (с, 3H).
155	MS m/z 406,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,46 (уш.с, 1H), 9,30 (уш.с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,73-7,78 (м, 1H), 7,67-7,73 (м, 2H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,69 (уш.с, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,30-3,40 (м, 1H), 3,25 (д, J=10,4 Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,08-2,25 (м, 2H), 1,96 (д, J=12,0 Гц, 1H), 1,86 (д, J=12,6 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,45 (с, 3H).
175	MS m/z 420,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,20-9,62 (м, 2H), 8,40 (с, 1H), 8,23-8,29 (м, 1H), 7,66-7,82 (м, 3H), 7,40 (с, 1H), 4,48-4,90 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,34-3,88 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,80-2,43 (м, 4H), 1,30-1,53 (м, 6H).
176	MS m/z 406,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,15-9,63 (м, 2H), 8,42 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,22-8,29 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,63-7,79 (м, 3H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,54-4,83 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,37-3,89 (м, 2H), 3,13 (с, 3H), 1,77-2,41 (м, 4H), 1,31-1,49 (м, 6H).

Пример 3.

Получение соединения 37.



Стадия 1. Смесь 6-бром-2-хлор-4-фтор-1,3-бензотиазола (530 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.), N,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амина (410 мг, 0,45 мл, 2,4 ммоль, 1,2 экв.) и K₂CO₃ (840 мг, 6,0 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (5,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 часов и охлаждали, разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением 6-бром-4-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амина (840 мг, 100%), который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Смесь 6-бром-4-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амина (78 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-

1,3,2-диоксаборолана (54 мг, 0,21 ммоль, 1,1 экв.), комплекса PdCl₂dppf с дихлорметаном (16 мг, 0,019 ммоль, 0,10 экв.) и KOAc (58 мг, 0,58 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Анализ методом LC/MS показывал полное превращение в пинаколборонат. К смеси добавляли 6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-*b*]пиридазин (26 мг, 0,16 ммоль, 0,80 экв.) и комплекс PdCl₂dppf с дихлорметаном (16 мг, 0,019 ммоль, 0,10 экв.), затем K₂CO₃ (2,0 М водный раствор) (0,29 мл, 0,58 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 90°C в течение ночи и охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали на щелочном оксиде алюминия этилацетатом в гексанах (градиент 10-100%) с получением 4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амин (40 мг, 45%).

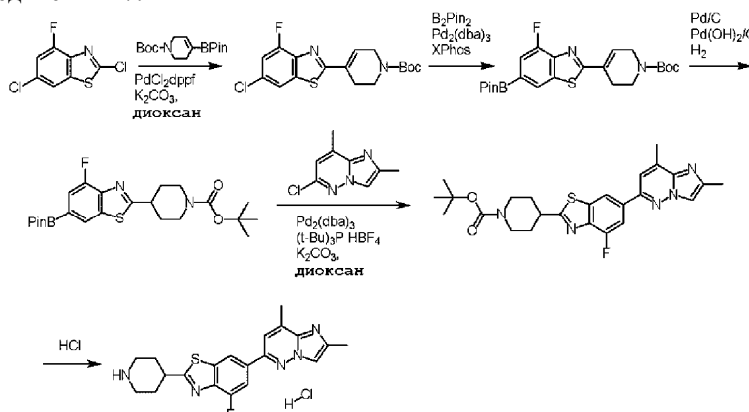
MS m/z 453,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,92 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,80 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,59 (дд, J=11,8, 1,7 Гц, 1H), 7,33 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,19-4,49 (м, 1H), 3,09 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,76 (дд, J=12,3, 3,2 Гц, 2H), 1,40-1,70 (м, 2H), 1,29-1,39 (м, 6H), 1,18-1,28 (м, 6H).

Используя методику, описанную для примера 3 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
39	MS m/z 466,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,10 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,24 (дд, J=11,8, 1,7 Гц, 1H), 7,19 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,22-4,44 (м, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,83 (дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,40-1,52 (м, 2H), 1,35-1,41 (м, 6H), 1,21-1,30 (м, 6H).
40	MS m/z 435,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,72 (уш.с, 1H), 8,32-8,82 (м, 5H), 8,08 (уш.с, 1H), 7,66 (уш.с, 1H), 4,71 (уш.с, 1H), 3,09 (уш.с, 3H), 2,55 (уш.с, 3H), 2,16 (уш.с, 2H), 1,81 (уш.с, 2H), 1,53 (уш.с, 12H).
48	MS m/z 436,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,39 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,84 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,34-4,53 (м, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 1,83 (дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,49 (уш.с, 2H), 1,41 (с, 6H), 1,27 (уш.с, 6H).
200	MS m/z 483,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,00 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=11,8, 1,7 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,51 (с, 1H), 3,18 (с, 3H), 2,52 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,86 (дд, J=12,3, 2,8 Гц, 2H), 1,22-1,72 (м, 14H).

Пример 4.

Получение соединения 47.



Стадия 1. Смесь 2,6-дихлор-4-фтор-1,3-бензотиазола (3,54 г, 15,9 ммоль, 1,00 экв, полученного в соответствии с примером 1 стадия 1 из 4-хлор-2,6-дифторанилина), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (5,91 г, 19,1 ммоль, 1,20 экв.), PdCl₂(dppf) (1,2 г, 1,59 ммоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (2,0 М водный раствор) (24 мл, 47,8 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (50 мл) нагревали при 90°C в течение 2 часов и охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали на силикагеле этилацетатом и гексанами (3-20%) с получением трет-бутил 4-(6-

хлор-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (5,58 г, 94,9%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,63 (дд, $J=1,7$, 0,8 Гц, 1Н), 7,21 (дд, $J=9,8$, 1,9 Гц, 1Н), 6,72 (уш.с, 1Н), 4,21 (д, $J=2,5$ Гц, 2Н), 3,68 (т, $J=5,5$ Гц, 2Н), 2,84 (дд, $J=4,3$, 2,7 Гц, 2Н), 1,52 (с, 9Н).

Стадия 2. Смесь трет-бутил 4-(6-хлор-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (4,0 г, 10,8 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (5,5 г, 21,7 ммоль, 2,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,5 г, 0,542 ммоль, 0,05 экв.), X-Phos (1,06 г, 2,17 ммоль, 0,2 экв.) и KOAc (3,23 г, 32,5 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (100 мл) нагревали при 110°C в течение ночи и охлаждали, разбавляли этилацетатом, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагеле с получением трет-бутил 4-[4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (5,1 г, 100%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,09 (д, $J=0,6$ Гц, 1Н), 7,57 (дд, $J=10,7$, 0,6 Гц, 1Н), 6,76 (с, 1Н), 4,21 (уш.с, 4Н), 3,68 (уш.с, 2Н), 2,86 (д, $J=1,6$ Гц, 2Н), 1,52 (с, 9Н), 1,39 (с, 12Н).

Стадия 3. Смесь трет-бутил 4-[4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,2 ммоль, 1,0 экв.), 5% Pd/C (0,5 г, 0,2 ммоль, 0,1 экв.) и 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,5 г, 0,4 ммоль, 0,2 экв.) в MeOH (200 мл) и CH_2Cl_2 (20 мл) гидрировали в течение ночи при давлении водорода 0,414 МПа. Смесь затем фильтровали через целит и очищали на силикагеле этилацетатом в гексанах (градиент 5-20%) с получением трет-бутил 4-[4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,75 г, 75%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,12 (д, $J=0,9$ Гц, 1Н), 7,57 (д, $J=10,7$ Гц, 1Н), 4,19-4,34 (м, 2Н), 3,28-3,38 (м, 1Н), 2,86-2,99 (м, 2Н), 2,15-2,25 (м, 2Н), 1,81-1,94 (м, 2Н), 1,50 (с, 9Н), 1,39 (с, 12Н).

Стадия 4. трет-Бутил 4-[4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (520 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) смешивали с 6-хлор-2,8-диметил-имидазо[1,2-b]пиридазином (204 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52 мг, 0,056 ммоль, 0,05 экв.) и $(t\text{-Bu})_3\text{P NBF}_4$ (33 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.). Сосуд продували N_2 . В сосуд добавляли диоксан (7,0 мл) и K_2CO_3 (2,0 М водный раствор) (3,5 мл, 7,0 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа, затем охлаждали и распределяли между EtOAc и H_2O . Органический слой концентрировали и проводили хроматографию на силикагеле, элюируя с помощью 30-100% EtOAc в CH_2Cl_2 , с получением требуемого трет-бутил 4-[6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 92%). MS m/z 482,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. трет-Бутил 4-[6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,0 ммоль) суспендировали в 4,0 М HCl в 1,4-диоксане (3 мл, 12 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем разбавляли с помощью Et_2O (10 мл) и фильтровали. Твердое вещество распределяли между CH_2Cl_2 и водным раствором K_2CO_3 (1М). Органический слой затем отделяли и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-10% MeOH (2 N NH_3) в CH_2Cl_2 . Очищенный материал растворяли в 1,25 М HCl в MeOH (3 мл), затем удаляли летучие компоненты с получением 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол гидрохлорида (340 мг, 72%).

MS m/z 382,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,49 (д, $J=1,9$ Гц, 1Н), 7,98 (дд, $J=11,9$, 1,9 Гц, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,66 (д, $J=1,3$ Гц, 1Н), 3,52 (м, 1Н), 3,44 (м, 2Н), 3,09 (тд, $J=12,6$, 3,2 Гц, 2Н), 2,69 (с, 3Н), 2,51 (с, 3Н), 2,38 (м, 2Н), 2,09 (м, 2Н).

Используя методику, описанную для примера 4 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

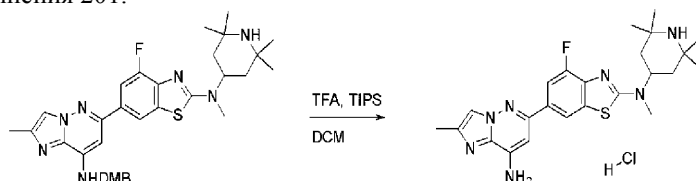
045014

Соединение	Данные
78	MS m/z 354,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,42 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=9,0, 1,1 Гц, 1H), 7,91-7,97 (м, 2H), 3,45-3,55 (м, 3H), 3,12-3,22 (м, 2H), 2,34-2,41 (м, 2H), 2,06-2,16 (м, 2H).
79	MS m/z 368,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,73-8,84 (м, 2H), 8,60 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,20 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=11,3, 1,9 Гц, 1H), 4,44 (с, 3H), 3,65-3,73 (м, 1H), 3,61 (д, J=13,2 Гц, 2H), 3,28-3,35 (м, 2H), 2,46-2,55 (м, 2H), 2,20-2,30 (м, 2H).
126	MS m/z 385,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,04 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=11,3, 1,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=12,3, 1,3 Гц, 1H), 4,31 (с, 3H), 3,32-3,42 (м, 3H), 2,91 (тд, J=12,0, 2,5 Гц, 2H), 2,30 (дд, J=13,1, 2,4 Гц, 2H), 1,96-2,04 (м, 2H).
151	MS m/z 398,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,73 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,13 (д, J=11,3 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 4,40 (с, 3H), 3,63-3,72 (м, 1H), 3,60 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,28 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,50 (д, J=12,3 Гц, 2H), 2,20-2,30 (м, 2H).
152	MS m/z 385,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,93 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,10-8,18 (м, 2H), 8,03 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=11,5, 1,7 Гц, 1H), 3,42-3,56 (м, 3H), 3,14 (тд, J=12,6, 2,8 Гц, 2H), 2,50 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,35 (дд, J=14,5, 2,8 Гц, 2H), 2,05-2,15 (м, 2H).
167	MS m/z 397,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,61 (уш.с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,04 (д, J=11,7 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 3,65-3,70 (м, 1H), 3,59 (д, J=11,3 Гц, 2H), 3,20-3,30 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,50 (д, J=13,9 Гц, 2H), 2,18-2,30 (м, 2H).

168	MS m/z 411,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,60 (уш.с, 1H), 8,15 (уш.с, 1H), 8,00 (д, J=11,3 Гц, 1H), 7,14 (уш.с, 1H), 3,52-3,60 (м, 3H), 3,46 (с, 6H), 3,20-3,26 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,40-2,50 (м, 2H), 2,23 (уш.с, 2H).
187	MS m/z 474,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,72 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=11,7, 1,6 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,67 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 2H), 7,46-7,54 (м, 3H), 5,69 (с, 2H), 3,65-3,70 (м, 1H), 3,58 - 3,63 (м, 2H), 3,25-3,31 (м, 2H), 2,61 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,45-2,53 (м, 2H), 2,20-2,30 (м, 2H).
191	MS m/z 361,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,08 (с, 1H), 7,55-7,61 (м, 1H), 7,38-7,43 (м, 1H), 7,18-7,28 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,55-3,65 (м, 3H), 3,23-3,30 (м, 2H), 2,43-2,51 (м, 2H), 2,16-2,27 (м, 2H).
195	MS m/z 460,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,41 (дд, J=4,1, 0,9 Гц, 2H), 7,92 (дд, J=11,7, 0,9 Гц, 1H), 7,61-7,69 (м, 2H), 7,44-7,54 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 3,53-3,67 (м, 3H), 3,20-3,24 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,40-2,46 (м, 2H), 2,14-2,25 (м, 2H).
219	MS m/z 412,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,69 (с, 1H), 8,57 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,94-8,02 (м, 1H), 3,44-3,52 (м, 1H), 3,37-3,44 (м, 2H), 3,04-3,11 (м, 2H), 2,52 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,26-2,34 (м, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H).
220	MS m/z 440,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,54 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,27 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,94-8,00 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,48 -3,56 (м, 1H), 3,40-3,45 (м, 2H), 3,13-3,18 (м, 2H), 2,54 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,31-2,38 (м, 2H), 2,04-2,15 (м, 2H).
221	MS m/z 426,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,66 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,06-8,14 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,62-3,70 (м, 1H), 3,54-3,61 (м, 2H), 3,22-3,29 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,44-2,51 (м, 2H), 2,18-2,28 (м, 2H).
230	MS m/z 393,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,85 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,97-8,04 (м, 1H), 3,51-3,59 (м, 1H), 3,42-3,50 (м, 2H), 3,11-3,17 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,33-2,40 (м, 2H), 2,06-2,17 (м, 2H).
249	MS m/z 368,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,88 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,11-8,17 (м, 1H), 7,61 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 3,55-3,69 (м, 3H), 3,23-3,31 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,45-2,52 (м, 2H), 2,18-2,28 (м, 2H).

Пример 5.

Получение соединения 201.



Смесь 6-[8-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-2-метил-имидазо-[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]-4-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-1,3-бензотриазол-2-амин (10 мг, 0,016 ммоль, 1,0 экв, полученного в соответствии с методикой в примере 3) и триизопропилсилана (0,2 мл) в CH₂Cl₂ (1,0 мл) и TFA (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь затем концентрировали и очищали на колонке C18 с получением 6-(8-амино-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-

метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорида (5,0 мг, 61%) после обработки с помощью HCl в MeOH.

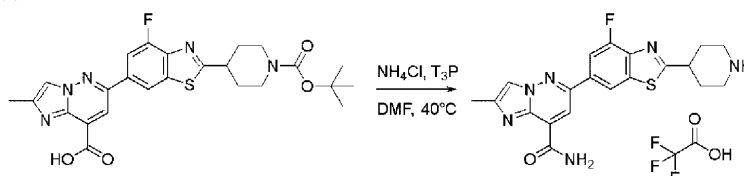
MS m/z 468,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,23 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,75-7,83 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,98-5,08 (м, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,01-2,13 (м, 4H), 1,68 (с, 6H), 1,57 (с, 6H).

Используя методику, описанную для примера 5 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
188	MS m/z 383,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,34 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=11,7, 1,3 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 3,41-3,54 (м, 3H), 3,09-3,17 (м, 2H), 2,49 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,35 (дд, J=14,3, 2,4 Гц, 2H), 2,09 (д, J=12,0 Гц, 2H).
189	MS m/z 384,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,41 (уш.с, 1H), 8,07 (уш.с, 1H), 7,79-7,89 (м, 1H), 7,30 (уш.с, 1H), 3,43-3,57 (м, 3H), 3,15 (тд, J=12,5, 2,5 Гц, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,32-2,39 (м, 2H), 2,05-2,17 (м, 2H).

Пример 6.

Получение соединения 224.

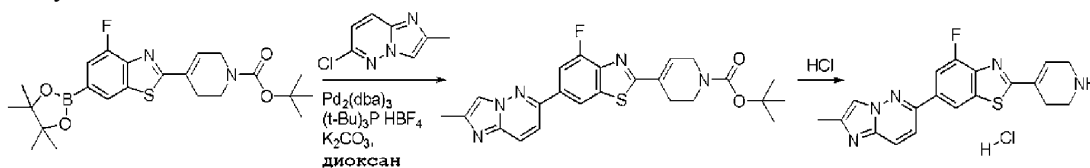


К раствору 6-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин-8-карбоновой кислоты (17 мг, 0,033 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (0,5 мл) добавляли TEA (20 мг, 0,028 мл, 0,20 ммоль, 6,0 экв.), через 10 минут добавляли хлорид аммония (5,4 мг, 0,10 ммоль, 3,0 экв.), затем 1-пропанфосфоновый ангидрид (50 мас.%) в DMF (63 мг, 0,10 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, затем подщелачивали водным раствором K₂CO₃, фильтровали, и твердое вещество собирали и затем очищали на C18 с получением 6-[4-фтор-2-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-8-карбоксамид-2,2,2-трифторуксусной кислоты (10,0 мг, 57%).

MS m/z 411,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,50 (д, J=5,7 Гц, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,94 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,43-3,55 (м, 3H), 3,10-3,18 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,32-2,40 (м, 2H), 2,05-2,15 (м, 2H).

Пример 7.

Получение соединения 44.



Стадия 1. Смесь трет-бутил 4-[4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (полученного в примере 4 стадия 2, 66 мг, 0,14 ммоль, 1,2 экв.), 6-хлор-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазина (20 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (5,5 мг, 0,0060 ммоль, 0,05 экв.), (t-Bu)₃P HBF₄ (3,5 мг, 0,012 ммоль, 0,10 экв.) и K₂CO₃ (2,0 М водный раствор) (0,18 мл, 0,36 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором, и затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле метанолом в дихлорметане (градиент 0-8%) с получением трет-бутил 4-[4-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (59 мг, 100%). MS m/z 466,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. К суспензии трет-бутил 4-[4-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (15 мг, 0,032 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (0,2 мл) добавляли HCl (4 М в диоксане) (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разбавляли эфиром и фильтровали с получением 4-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорида (12 мг, 85%).

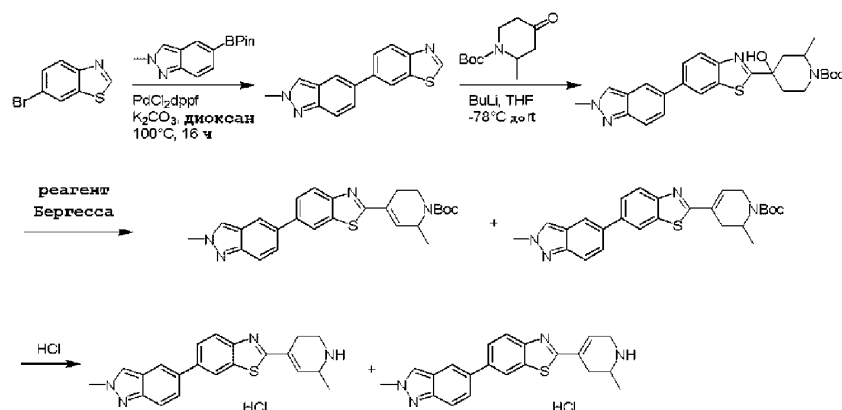
MS m/z 366,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,70 (уш.с, 1H), 9,61 (уш.с, 1H), 8,80 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,49 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,30 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=12,0, 1,3 Гц, 1H), 6,94 (уш.с, 1H), 3,90 (уш.с, 2H), 3,37 (д, J=4,4 Гц, 2H), 2,95 (уш.с, 2H), 2,54 (с, 3H).

Используя методику, описанную для примера 7 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
1	MS m/z 347,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,41 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,62-7,73 (м, 2H), 6,83 (уш.с, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,49 (уш.с, 2H), 2,96 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,59 (уш.с, 2H).
18	MS m/z 361,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,09 (уш.с, 2H), 8,43 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,04 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,86 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,81 (уш.с, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,91 (уш.с, 2H), 3,40 (д, J=4,4 Гц, 2H), 2,92 (уш.с, 2H), 2,58 (с, 3H).
46	MS m/z 380,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,57 (уш.с, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,22 (уш.с, 1H), 8,03 (д, J=11,7 Гц, 1H), 6,86 (уш.с, 1H), 3,82 (уш.с, 2H), 3,24-3,35 (м, 2H), 2,87 (уш.с, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,49 (с, 3H).
53	MS m/z 380,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,57 (уш.с, 2H), 9,43 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,05 (д, J=12,3 Гц, 1H), 6,88 (уш.с, 1H), 3,89 (уш.с, 2H), 3,37 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,85-2,95 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,55 (с, 3H).
71	MS m/z 379,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,56 (уш.с, 2H), 9,20 (с, 1H), 8,36 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,02 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=12,0, 1,6 Гц, 1H), 6,80-6,86 (м, 1H), 3,88-3,92 (м, 2H), 3,24-3,33 (м, 2H), 2,87 (уш.с, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,48 (д, J=0,9 Гц, 3H).
72	MS m/z 365,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,22-9,35 (м, 2H), 8,38 (с, 1H), 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,71 (дд, J=12,3, 1,6 Гц, 1H), 7,59-7,67 (м, 2H), 6,78 (уш.с, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,78-3,85 (м, 2H), 3,25-3,33 (м, 2H), 2,87 (уш.с, 2H).
102	MS m/z 390,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,37-8,42 (м, 1H), 8,23-8,28 (м, 1H), 8,05-8,08 (м, 1H), 7,97-8,00 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 1H), 6,71-6,76 (м, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,86-3,93 (м, 2H), 3,41-3,46 (м, 2H), 3,00-3,06 (м, 2H).
145	MS m/z 396,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=11,7, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,40 (с, 3H), 4,04 (д, J=3,2 Гц, 2H), 3,58 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,15 (д, J=1,9 Гц, 2H), 2,64 (д, J=0,6 Гц, 3H).

Пример 8.

Получение соединения 65 и соединения 67.



Стадия 1. Смесь 6-бромбензо[d]тиазола (2,12 г), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола (1,2 экв.), PdCl₂dppf (0,1 экв.) и K₂CO₃ (2,5 экв.) в диоксане и воде нагревали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂, затем охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]-тиазола (1,3 г, 48%). MS m/z 266,1, 268,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. К раствору 6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]-тиазола (700 мг) в THF при -78°C медленно добавляли раствор n-BuLi (3,0 экв.) в гексанах. Через 30 минут добавляли раствор трет-бутил 2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,0 экв.) в THF, и температуру медленно повышали до комнатной температуры в течение 16 часов. Смесь обрабатывали с помощью насыщенного водного раствора NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил 4-гидрокси-2-метил-4-(6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,56 г, 43%). MS m/z 479,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. Смесь трет-бутил 4-гидрокси-2-метил-4-(6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,56 г) и реактива Берджесса (2,0 экв.) в THF перемешивали при 90°C в течение 48 часов, затем охлаждали, разбавляли ледяной водой и подщелачивали концентрированным раствором гидроксида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением смеси трет-бутил 6-метил-4-(6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата и трет-бутил 2-метил-4-(6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (410 мг, 76%). MS m/z 461,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. Смесь трет-бутил 6-метил-4-(6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата и трет-бутил 2-метил-4-(6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (300 мг) перемешивали в 4,0 N HCl в диоксане в течение 16 часов, затем концентрировали, и остаток очищали методом хиральной препаративной HPLC и C18 препаративной HPLC с получением 2-(6-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазола гидрохлорида (21 мг);

MS m/z 361,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,81-9,93 (м, 1H), 9,25-9,38 (м, 1H), 8,45 (д, J=8,5 Гц, 2H), 8,02-8,12 (м, 2H), 7,87 (дд, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,64-7,74 (м, 2H), 6,74 (уш.с, 1H), 4,20 (уш.с, 3H), 3,44-3,54 (м, 1H), 3,20-3,33 (м, 1H), 2,93 (уш.с, 2H), 1,47 (д, J=7,3 Гц, 3H);

и 2-(2-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазола гидрохлорида (11 мг).

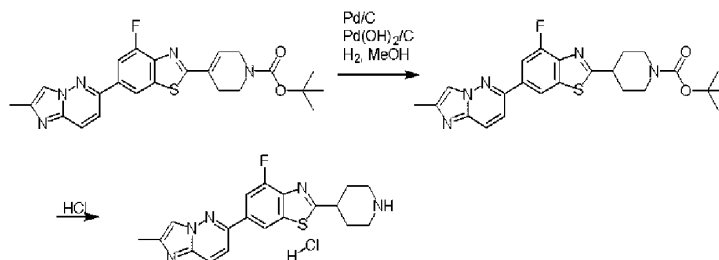
MS m/z 361,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,73-9,83 (м, 1H), 9,46-9,56 (м, 1H), 8,44 (д, J=1,9 Гц, 2H), 8,08 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,83-7,90 (м, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,65-7,69 (м, 1H), 6,80 (уш.с, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,89 (уш.с, 2H), 3,45-3,55 (м, 1H), 3,11 (д, J=14,8 Гц, 1H), 2,60-2,69 (м, 1H), 1,44 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Используя методику, описанную для примера 8 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
56	MS m/z 361,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,42 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,63-7,68 (м, 1H), 6,97 (т, J=6,1 Гц, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,16 (д, J=4,7 Гц, 2H), 3,08-3,13 (м, 2H), 3,01-3,07 (м, 2H), 2,64 (д, J=4,1 Гц, 2H).

Пример 9.

Получение соединения 45.



Стадия 1. К раствору трет-бутил 4-[4-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиперидин-1-карбоксилата (полученного в соответствии с примером 7 стадия 1, 48 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли 10% Pd/C (40 мг, 0,038 ммоль, 0,36 экв.) и 10% Pd(OH)₂/C (30 мг, 0,021 ммоль, 0,21 экв.), затем одну каплю 1N HCl. Смесь встряхивали в атмосфере H₂ при давлении водорода 0,345 МПа в шейкерном аппарате для гидрирования фирмы Рагг в течение 16 часов. Анализ методом LC/MS указывал на полное завершение реакции. Смесь фильтровали через целит, концентрировали и очищали на силикагеле метанолом в дихлорметане (градиент 0-6%) с получением трет-бутил 4-[4-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (39 мг, 81%). MS m/z 468,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. К суспензии трет-бутил 4-[4-фтор-6-(2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (15 мг, 0,032 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (0,2 мл) добавляли HCl (4 M в диоксане) (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разбавляли эфиром и фильтровали с получением 4-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазола гидрохлорида (25 мг, 74%).

MS m/z 368,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,33 (уш.с, 1H), 9,20 (уш.с, 1H), 8,82 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,56 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,40 (д, J=9,8 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=11,8, 1,1 Гц, 1H), 3,57-3,65 (м, 1H), 3,33-3,42 (м, 2H), 3,02-3,12 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,31 (д, J=12,3 Гц, 2H), 2,06-2,17 (м, 2H).

Используя методику, описанную для примера 9 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
2	MS m/z 349,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,16 (с, 2H), 7,87-7,94 (м, 2H), 7,73 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J=3,5 Гц, 2H), 4,14 (с, 3H), 3,41-3,50 (м, 3H), 3,13 (тд, J=12,5, 2,7 Гц, 2H), 2,34 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,07 (д, J=12,0 Гц, 2H).

22	MS m/z 363,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,93-9,11 (м, 1H), 8,72-8,90 (м, 1H), 8,41 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,83 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,39 (д, J=12,6 Гц, 2H), 3,03-3,14 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,29 (д, J=11,3 Гц, 2H), 2,05 (д, J=11,3 Гц, 2H).
42	MS m/z 363,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,37 (уш.с, 1H), 9,22 (уш.с, 1H), 8,40-8,45 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,50-3,58 (м, 1H), 3,33 (уш.с, 1H), 3,10-3,27 (м, 3H), 2,41 (д, J=14,8 Гц, 1H), 2,24-2,33 (м, 2H), 1,89-2,05 (м, 3H).
52	MS m/z 405,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,29 (с, 1H), 8,26-8,27 (м, 1H), 7,99-8,03 (м, 2H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,69-7,74 (м, 2H), 4,26 (с, 3H), 3,69-3,81 (м, 1H), 2,11-2,21 (м, 2H), 1,60-1,70 (м, 2H), 1,41 (с, 6H), 1,30 (с, 6H).
58	MS m/z 363,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,94-9,71 (м, 2H), 8,43 (д, J=3,2 Гц, 2H), 8,05 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,62-7,67 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,50-3,59 (м, 1H), 3,02-3,12 (м, 1H), 2,51 (уш.с, 2H), 2,23-2,36 (м, 2H), 2,05 (дд, J=12,8, 3,3 Гц, 1H), 1,88 (д, J=12,9 Гц, 1H), 1,35 (д, J=6,3 Гц, 3H).
66	MS m/z 406,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,74-8,99 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,60 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 4,43-4,58 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,35-3,43 (м, 2H), 3,08-3,17 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,00-2,12 (м, 1H), 1,85-1,98 (м, 3H), 1,29 (д, J=6,3 Гц, 3H).
70	MS m/z 368,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,65-8,78 (м, 1H), 8,39-8,53 (м, 1H), 8,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,04 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,72-7,78 (м, 1H), 7,69 (д, J=1,3 Гц, 2H), 3,45-3,53 (м, 1H), 3,32-3,38 (м, 2H), 2,97-3,08 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,20-2,28 (м, 2H), 1,91-2,02 (м, 2H).
73	MS m/z 367,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,96-9,07 (м, 1H), 8,69-8,83 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,31 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,09-8,13 (м, 1H), 7,76 (дд, J=12,3, 1,6 Гц, 1H), 7,70-7,73 (м, 1H), 7,68 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,53-3,60 (м, 1H), 3,38-3,43 (м, 2H), 3,03-3,15 (м, 2H), 2,27-2,35 (м, 2H), 2,00-2,12 (м, 2H).

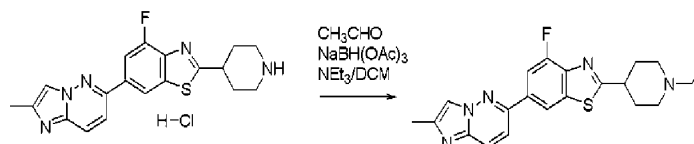
82	MS m/z 349,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,91 (с, 1H), 8,41 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,52-7,57 (м, 1H), 3,25 (уш.с, 1H), 3,08 (д, J=12,3 Гц, 2H), 2,68 (т, J=11,3 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,07 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,72 (дд, J=12,0, 3,5 Гц, 2H).
83	MS m/z 367,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,55 (уш.с, 1H), 8,42 (уш.с, 1H), 7,99 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,91 (уш.с, 1H), 7,84 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,49 (д, J=12,9 Гц, 1H), 4,23 (уш.с, 3H), 3,22 (уш.с, 1H), 3,05 (д, J=10,1 Гц, 2H), 2,64 (т, J=11,0 Гц, 2H), 2,04 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,69 (д, J=10,4 Гц, 2H).
84	MS m/z 374,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,71 (с, 2H), 8,53 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,49 (д, J=1,6 Гц, 2H), 8,33 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,50-3,58 (м, 1H), 3,42 (д, J=12,6 Гц, 2H), 3,05-3,17 (м, 2H), 2,31 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,95-2,06 (м, 2H).
85	MS m/z 377,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,38 (уш.с, 2H), 7,98 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J=18,6 Гц, 2H), 7,42 (уш.с, 1H), 4,20 (уш.с, 3H), 3,20 (уш.с, 1H), 2,94-3,10 (м, 4H), 2,62 (т, J=10,4 Гц, 2H), 2,03 (д, J=10,7 Гц, 2H), 1,67 (д, J=11,0 Гц, 2H), 1,37 (уш.с, 3H).
94	MS m/z 363,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 15,14-15,48 (м, 2H), 9,39 (уш.с, 1H), 9,28 (уш.с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,79-7,93 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 3,54 (т, J=11,2 Гц, 1H), 3,33-3,41 (м, 2H), 3,08 (кв, J=11,6 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,29 (д, J=12,9 Гц, 2H), 2,04-2,18 (м, 2H).
95	MS m/z 349,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 15,18 (уш.с, 2H), 9,23 (уш.с, 1H), 9,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,02-8,13 (м, 2H), 7,81-7,95 (м, 3H), 3,48-3,60 (м, 1H), 3,38 (д, J=10,7 Гц, 2H), 3,00-3,14 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,29 (д, J=12,6 Гц, 2H), 2,00-2,17 (м, 2H).
97	MS m/z 350,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,19-9,28 (м, 1H), 9,08-9,18 (м, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,59 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,45 (д, J=9,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,58 (т, J=11,2 Гц, 1H), 3,33-3,43 (м, 2H), 3,02-3,13 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,26-2,34 (м, 2H), 2,03-2,15 (м, 2H).

103	MS m/z 396,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,23 (с, 1H), 7,95 (д, J=13,9, 1,3 Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,43-7,49 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,36-3,47 (м, 3H), 3,03-3,11 (м, 2H), 2,23-2,34 (м, 2H), 1,97-2,11 (м, 2H).
104	MS m/z 392,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,53 (с, 1H), 8,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,14 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 4,33 (с, 3H), 3,57-3,66 (м, 3H), 3,23-3,31 (м, 2H), 2,44-2,52 (м, 2H), 2,17-2,28 (м, 2H).
112	MS m/z 350,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,46 (с, 1H), 8,00-8,08 (м, 2H), 7,82-7,88 (м, 1H), 7,70-7,78 (м, 2H), 3,17-3,25 (м, 1H), 3,00-3,08 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,60-2,64 (м, 2H), 2,02-2,08 (м, 2H), 1,62-1,74 (м, 2H).
113	MS m/z 367,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,02 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,26 (д, J=11,0 Гц, 1H), 8,13-8,18 (м, 2H), 7,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,58-3,67 (м, 2H), 3,27-3,25 (м, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,43-2,52 (м, 2H), 2,14-2,25 (м, 2H).
114	MS m/z 363,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,18 (с, 1H), 8,84 (уш.с, 1H), 8,61 (д, J=10,1 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,35-3,43 (д, J=12,6 Гц, 1H), 3,05-3,16 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,31 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,96-2,08 (м, 2H).
115	MS m/z 377,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,51 (д, J=10,1 Гц, 1H), 9,35 (уш.с, 1H), 8,44 (д, J=9,5 Гц, 2H), 8,07 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,64-7,74 (м, 2H), 4,21 (с, 3H), 3,63-3,73 (м, 1H), 3,22 (уш.с, 2H), 2,23 (д, J=12,6 Гц, 1H), 2,16 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,94-2,10 (м, 2H), 1,45 (д, J=3,2 Гц, 6H).
139	MS m/z 364,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,18 (уш.с, 1H), 9,08 (уш.с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,43 (уш.с, 1H), 8,29 (уш.с, 1H), 8,22-8,27 (м, 1H), 8,17 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,54-3,61 (м, 1H), 3,34-3,43 (м, 2H), 3,02-3,14 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,24-2,35 (м, 2H), 2,03-2,15 (м, 2H).
144	MS m/z 382,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,57 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,35 (м, 2H), 8,27 (с, 1H), 7,98-8,02 (м, 1H), 3,46-3,51 (м, 1H), 3,31-3,38 (м, 2H), 3,11-3,16 (м, 2H), 2,55 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,34-2,41 (м, 2H), 1,96-2,08 (м, 1H), 1,32 (д, J=6,6 Гц, 3H).

156	MS m/z 350,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,82-7,87 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 3,35-3,41 (м, 1H), 3,20-3,27 (м, 2H), 2,81-2,89 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,18-2,27 (м, 2H), 1,85-1,97 (м, 2H).
166	MS m/z 408,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,55 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=0,9 Гц, 2H), 8,24 (с, 1H), 7,99 (дд, J=11,7, 1,3 Гц, 1H), 3,72-3,88 (м, 1H), 3,50-3,65 (м, 2H), 3,23-3,49 (м, 2H), 2,96-3,15 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,19-2,33 (м, 2H), 2,05-2,17 (м, 3H), 1,94-2,04 (м, 2H).
169	MS m/z 350,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,96-9,00 (м, 2H), 8,62 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,09-8,14 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 3,36-3,45 (м, 1H), 3,29-3,32 (м, 2H), 2,91-2,99 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,24-2,32 (м, 2H), 1,92-2,04 (м, 2H).
190	MS m/z 377,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,95-9,71 (м, 2H), 8,42-8,46 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,64-7,68 (м, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,48-3,85 (м, 2H), 3,34 (уш.с, 1H), 2,18-2,35 (м, 2H), 1,77-2,14 (м, 2H), 1,31-1,50 (м, 6H).

Пример 10.

Получение соединения 106.



К смеси 4-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазола гидрохлорида (полученного в соответствии с примером 9 стадия 2, 100 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (5,0 мл) добавляли NEt₃ (25 мг, 0,035 мл, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), затем ацетальдегид (0,36 мл, 2,5 ммоль, 10 экв.), затем NaBH(OAc)₃ (160 мг, 0,74 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего анализ методом LC/MS показывал полное превращение. Смесь обрабатывали с помощью водного раствора K₂CO₃ и затем экстрагировали этилацетатом, сушили и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле метанолом в CH₂Cl₂ (градиент 3-20%) с получением 2-(1-этил-4-пиперидил)-4-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1,3-бензотиазола (80 мг, 82%).

MS m/z 396,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,26 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,80-7,86 (м, 2H), 7,47 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,51 (д, J=5,4 Гц, 3H), 3,28 (уш.с, 1H), 3,18 (д, J=10,1 Гц, 2H), 2,50-2,65 (м, 2H), 2,01-2,41 (м, 6H), 1,14-1,25 (м, 3H).

Используя методику, описанную для примера 10 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

045014

Соединение	Данные
3	MS m/z 361,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,28 (с, 2H), 8,01-8,08 (м, 2H), 7,83-7,88 (м, 1H), 7,71 (с, 2H), 6,76-6,81 (м, 1H), 4,25 (с, 3H), 3,96-4,19 (м, 2H), 3,47-3,79 (м, 2H), 3,13-3,25 (м, 2H), 3,07 (с, 3H).
6	MS m/z 361,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,00-11,13 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,26 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,95-8,05 (м, 2H), 7,75 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 6,34 (уш.с, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,95-4,02 (м, 1H), 3,74-3,83 (м, 1H), 3,58-3,66 (м, 1H), 3,23-3,35 (м, 1H), 2,93-3,05 (м, 1H), 2,87 (м, 4H).
9	MS m/z 363,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,23-8,33 (м, 2H), 7,98-8,07 (м, 2H), 7,85 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,66-7,76 (м, 2H), 4,26 (с, 3H), 3,72 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,47-3,58 (м, 1H), 3,25 (д, J=2,5 Гц, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,51 (уш.с, 2H), 2,13-2,28 (м, 2H).
10	MS m/z 363,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,97-9,35 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,82-7,91 (м, 3H), 7,62 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,32-3,48 (м, 2H), 2,99 (уш.с, 2H), 2,79-2,88 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 1,91-2,03 (м, 2H), 1,71-1,85 (м, 2H).
92	MS m/z 382,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,27 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,82-7,88 (м, 2H), 7,48 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,11-3,38 (м, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,10-2,53 (м, 9H).
107	MS m/z 396,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=11,3, 1,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=0,9 Гц, 1H), 3,20-3,31 (м, 1H), 2,75 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,56 (д, J=0,6 Гц, 3H), 2,44 (уш.с, 3H), 2,04-2,40 (м, 8H).
108	MS m/z 420,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,93 (с, 1H), 7,88 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J=0,9 Гц, 2H), 7,36-7,39 (м, 1H), 4,37-4,58 (м, 1H), 4,27 (с, 3H), 3,19-3,34 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,55 (уш.с, 5H), 2,22-2,45 (м, 1H), 1,96 (д, J=10,4 Гц, 3H), 1,37 (уш.с, 3H).
330	MS m/z [M+H] ⁺ 422,1; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,76 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,23-7,19 (м, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,33 (м, 1H), 3,14 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,44-2,40 (м, 2H), 2,11-2,04 (м, 2H), 1,97-1,95 (м, 2H), ОН протон не обнаруживался.

045014

332	MS m/z [M+H] ⁺ 440,2; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 13,79 (с, 1H), 12,69 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 3,35-3,31 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,05 (д, J=12 Гц, 2H), 2,36-2,32 (м, 5H), 2,01-1,93 (м, 2H), 1,83-1,81 (м, 2H).
336	MS m/z [M+H] ⁺ 412,0; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,76 (с, 1H), 8,14 (с, 2H), 7,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (д, J=6,8Hz, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,64-5,51 (м, 1H), 5,15 (уш.с, 1H), 4,30-3,54 (м, 4H), 3,01 (с, 3H), 2 NH и OH протоны не обнаруживались.
339	MS m/z [M+H] ⁺ 434,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,45 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,75 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,49 (д, J=11,2 Гц, 2H), 3,09 (кв, J=11,6, 11,1 Гц, 2H), 2,84-2,70 (м, 5H), 2,49-2,46 (м, 2H), 2,24 (д, J=12,7 Гц, 2H), NH протон не обнаруживался.
340	MS m/z [M+H] ⁺ 434,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,42-11,05 (м, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,14 (с, 2H), 7,83-7,76 (м, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 4,00-3,81 (м, 2H), 3,75-3,56 (м, 4H), 3,27-3,06 (м, 2H), 2,82 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,35-1,98 (м, 4H), 1 NH не обнаруживался.
342	MS m/z [M+H] ⁺ 412,2; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,74 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,10 (с, 2H), 7,85 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 5,10 (д, J=53,2 Гц, 1H), 4,63-4,41 (м, 1H), 3,23 (м, 1H), 2,95-2,74 (м, 2H), 2,41 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), NH протон не обнаруживался.
343	MS m/z [M+H] ⁺ 494,3; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 2:1 смесь ротамеров δ: 11,08 (уш.с, 0,3H), 10,93 (уш.с, 0,7H), 9,09 (с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,83 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 2H), 5,58 (bs, 0,3H), 5,12 (с, 0,7H), 4,70-4,59 (м, 1H), 4,52-4,36 (м, 3H), 4,32-4,22 (м, 1H), 3,45 (с, 1H), 3,32 (с, 2H), 2,96-2,91 (м, 3H).
347	MS m/z [M+H] ⁺ 434,3; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,50 (уш.с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,90-7,75 (м, 1H), 7,27 (с, 2H), 4,61-4,04 (м, 1H), 4,02-3,53 (м, 3H), 3,49-3,23 (м, 2H), 3,26-2,84 (м, 1H), 2,77 (с, 6H), 2,12 (д, J=6,2 Гц, 1H), 1,97-1,76 (м, 1H), NH протон не обнаруживался.

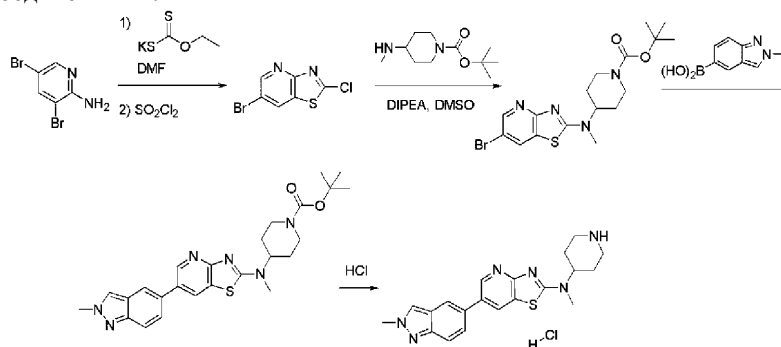
351	MS m/z [M+H] ⁺ 450,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,29 (уш.с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,14 (с, 2H), 7,72 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,61 (уш.с, 1H), 3,33-3,07 (м, 4H), 2,69 (д, J=4,0 Гц, 6H), 2,22 (д, J=9,7 Гц, 2H), 1,99-1,90 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,79-1,66 (м, 2H), 1 NH протон не обнаруживался.
352	MS m/z [M+H] ⁺ 422,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,11 (с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,81 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,33-7,25 (м, 2H), 5,02 (уш.с, 1H), 3,52-3,33 (м, 3H), 3,23 (с, 3H), 2,99-2,88 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,06-1,86 (м, 4H), NH и OH протоны не обнаруживались.
360	MS m/z [M+H] ⁺ 450,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,06 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,27 (с, 2H), 5,03-4,90 (м, 1H), 3,47 (д, J=16,1 Гц, 1H), 3,33-3,08 (м, 6H), 2,75 (с, 3H), 2,47-2,38 (м, 1H), 1,98 (д, J=16,1 Гц, 1H), 1,29 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), NH протон не обнаруживался.
364	MS m/z [M+H] ⁺ 422,3; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,40 (уш.с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,83 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,35-7,22 (м, 2H), 4,80 (уш.с, 1H), 3,59-3,48 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,78 (кв, J=9,4 Гц, 2H), 2,69 (д, J=4,8 Гц, 6H), 2,69-2,63 (м, 2H), 1 NH протон не обнаруживался.
366	MS m/z [M+H] ⁺ 408,0; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,83 (с, 1H), 8,29 (уш.с, 1H), 8,01 (уш.с, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 3,89 (уш.с, 1H), 3,44 (м, 1H), 2,80-2,68 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,12-1,94 (м, 3H), 1,63-1,50 (м, 2H), 2 NH и OH протоны не обнаруживались.
369	MS m/z [M+H] ⁺ 434,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 1:1 смесь ротамеров δ: 11,19-10,61 (м, 2H), 9,07 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,81 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 2H), 4,79-4,48 (м, 1H), 3,86-3,59 (м, 3H), 3,36-3,28 (м, 1H), 3,20-3,09 (м, 1H), 3,08-2,95 (м, 1H), 2,83-2,72 (м, 3H), 2,72-2,59 (м, 1H), 2,44-2,23 (м, 2H), 2,21-2,03 (м, 1H), 1,96 (д, J=14,9 Гц, 1H).
370	MS m/z [M+H] ⁺ 434,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,07 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,80 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,29-4,16 (м, 2H), 3,93 (д, J=11,5 Гц, 1H), 3,61 (дд, J=10,5 Гц, 1H), 3,31 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,06-2,91 (м, 2H), 2,81 (д, J=4,3 Гц, 3H), 2,45-2,33 (м, 2H), 2,16 (д, J=12,3 Гц, 1H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,90-1,77 (м, 1H), NH протон не обнаруживался.

372	MS m/z [M+H] ⁺ 452,3; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 1:1 смесь ротамеров δ: 9,08 (с, 0,5H), 9,07 (с, 0,5H), 8,30 (с, 2H), 7,77 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 5,41 (уш.с, 0,5H), 4,22 (уш.с, 0,5H), 4,15-3,89 (м, 2H), 3,83-3,68 (м, 2H), 3,60-3,32 (м, 4H), 3,17 (с, 1,5H), 3,01 (с, 1,5H), 2,72-2,15 (м, 3H), 2,15-2,07 (м, 1H), NH и OH протоны не обнаруживались.
373	MS m/z [M+H] ⁺ 393,9; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,82 (с, 1H), 8,14 (с, 2H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 4,50 (уш.с, 1H), 3,45 (м, 1H), 2,77-2,55 (м, 3H), 2,37-2,29 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,80-1,66 (м, 1H), NH и OH протоны не обнаруживались.
375	MS m/z [M+H] ⁺ 408,1; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,91 (с, 1H), 8,29 (уш.с, 1H), 8,00 (уш.с, 1H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,91-2,81 (м, 2H), 2,55 (м, 1H), 2,36-2,14 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,93-1,82 (м, 1H), NH и OH протоны не обнаруживались.
382	MS m/z [M+H] ⁺ 426,0; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,88 (с, 1H), 8,12 (с, 2H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,35-7,19 (м, 2H), 5,53-5,30 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,04 (м, 1H), 2,98-2,73 (м, 2H), 2,64 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), NH не обнаруживался.
383	MS m/z [M+H] ⁺ 448,0; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,93 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,25-2,90 (м, 5H), 2,45-2,22 (м, 1H), 2,10-1,60 (м, 6H), 1,00-0,20 (м, 4H), NH и OH протоны не обнаруживались.
384	MS m/z [M+H] ⁺ 453,9; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,91 (с, 1H), 8,29 (уш.с, 1H), 8,01 (уш.с, 1H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 4,61 (д, J=47,2 Гц, 2H), 3,35-2,65 (м, 8H), 2,44-2,15 (м, 2H), 2,06-1,72 (м, 4H), NH и OH протоны не обнаруживались.
385	MS m/z [M+H] ⁺ 424,2; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,91 (с, 1H), 8,34 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=8,8, 6,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J=11,2 Гц, 2H), 4,37 (с, 4H), 3,56 (с, 4H), 2,21 (с, 3H), NH протон не обнаруживался.

388	MS m/z [M+H] ⁺ 420,3; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,75 (с, 1H), 8,01 (с, 2H), 7,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,15 (м, 2H), 5,03-4,95 (м, 1H), 4,43-4,36 (м, 1H), 4,37-4,26 (м, 1H), 3,88-3,78 (м, 1H), 3,73-3,60 (м, 1H), 3,42-3,33 (м, 1H), 3,10 (д, J=18,5 Гц, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,97 (д, J=16,4 Гц, 1H), 2,66-2,53 (м, 1H), 2,27-2,15 (м, 1H), NH и OH протоны не обнаруживались.
390	MS m/z [M+H] ⁺ 420,3; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,67 (уш.с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,72 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 5,03-4,93 (м, 1H), 4,43-4,26 (м, 2H), 3,82 (уш.с, 1H), 3,76-3,66 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,12 (уш.с, 1H), 3,04 (с, 3H), 3,00 (уш.с, 1H), 2,59 (уш.с, 1H), 2,28-2,17 (м, 1H), NH и OH протоны не обнаруживались.
391	MS m/z [M+H] ⁺ 426,0; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,82 (с, 1H), 8,25-8,19 (м, 2H), 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22-7,14 (м, 2H), 3,77 (м, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,00-2,88 (м, 2H), 2,75-2,67 (м, 1H), 2,44-2,24 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,99-1,87 (м, 1H), NH протон не обнаруживался.
392	MS m/z [M+H] ⁺ 451,9; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,96 (с, 1H), 8,26 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 4,14 (д, J=30,8 Гц, 4H), 3,40 (д, J=12,0 Гц, 2H), 3,00 (т, J=12,0 Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,25 (д, J=13,6 Гц, 2H), 1,92 (т, J=12,0 Гц, 2H), NH или OH протон не обнаруживался.
393	MS m/z [M+H] ⁺ 450,0; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,91 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 2H), 3,48 (м, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,98 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,27 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,04 (т, J=11,2 Гц, 2H), 1,95-1,82 (м, 2H), 1,80-1,71 (м, 2H), 1,50-1,39 (м, 2H), 0,86 (т, J=7,2 Гц, 3H), NH и OH протоны не обнаруживались.
395	MS m/z [M+H] ⁺ 436,4; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,79 (с, 1H), 8,03 (с, 2H), 7,87 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,27-7,22 (м, 2H), 4,80 (уш.с, 1H), 3,75-3,68 (м, 2H), 3,60-3,55 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,34-2,22 (м, 3H), 2,19-2,07 (м, 1H), 1,48 (д, J=6,4 Гц, 3H), NH и OH протоны не обнаруживались.
397	MS m/z [M+H] ⁺ 436,4; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,80 (с, 1H), 8,12-8,00 (м, 2H), 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 4,03-3,94 (м, 1H), 3,57-3,46 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,23-3,12 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,52-2,43 (м, 1H), 2,30 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,25-2,12 (м, 2H), 1,60 (д, J=6,9 Гц, 3H), NH и OH протоны не обнаруживались.
399	MS m/z [M+H] ⁺ 451,9; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 14,50-13,45 (уш.с, 1H), 13,01 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,46-7,98 (уш.с, 2H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 4,43 (с, 1H), 3,54-3,48 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,01 (д, J=11,2 Гц, 2H), 2,43 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,14 (т, J=11,2 Гц, 2H), 1,96-1,83 (м, 2H), 1,79-1,70 (м, 2H), NH протон не обнаруживался.

Пример 11.

Получение соединения 12.



Стадия 1. Смесь 3,5-дибромпиридин-2-амина (2,5 г, 9,92 ммоль, 1,00 экв.) и этоксикарботиоилсульфанила калия (3,8 г, 24 ммоль, 2,4 экв.) в DMF (12 мл) перемешивали при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью 1 N HCl (75 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали водой, и сушили. Полученный материал суспендировали в дихлорметане (15 мл), и медленно добавляли SO₂Cl₂ (14 г, 8,5 мл, 100 ммоль, 10 экв.). Через 2 часа медленно добавляли воду при 0°C для остановки реакции. Полученный осадок собирали фильтрацией и сушили с получением 6-бром-2-хлортиазоло[4,5-б]пиридина (1,7 г, 69%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,79 (уш.с, 1H), 8,33 (с, 1H).

Стадия 2. Смесь 6-бром-2-хлортиазоло[4,5-б]пиридина (250 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил 4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (260 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (200 мг, 0,26 мл, 1,5 ммоль, 1,5 экв.) в DMSO (2,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Анализ методом LC/MS указывал на завершение реакции. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором, и затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле этилацетатом в гексанах (градиент 5-15%) с получением трет-бутил 4-[(6-бромтиазоло[4,5-б]пиридин-2-ил)метил-амино]-пиперидин-1-карбоксилата (280 мг, 65%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,41 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,42-4,74 (м, 1H), 4,15-4,41 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,75-2,93 (м, 2H), 1,82 (д, J=1,6 Гц, 2H), 1,63-1,77 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

Стадия 3. Смесь трет-бутил 4-[(6-бромтиазоло[4,5-б]пиридин-2-ил)метиламино]пиперидин-1-карбоксилата (75 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.), (2-метилиндазол-5-ил)бороновой кислоты (37 мг, 0,21 ммоль, 1,2 экв.), Pd₂(dba)₃ (16 мг, 0,018 ммоль, 0,10 экв.), (t-Bu)₃P HBF₄ (10 мг, 0,035 ммоль, 0,20 экв.) и K₂CO₃ (2,0 M водный раствор) (0,26 мл, 0,53 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 часа и затем разбавляли этилацетатом, и промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле этилацетатом в дихлорметане (градиент 0-20%) с получением трет-бутил 4-[метил-[6-(2-метилиндазол-5-ил)тиазоло-[4,5-б]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата. MS m/z 479,4 [M+H]⁺.

Стадия 4. К раствору трет-бутил 4-[метил-[6-(2-метилиндазол-5-ил)тиазоло[4,5-б]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (30 мг, 0,063 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (0,25 мл) добавляли HCl (4 M в диоксане) (1,0 мл). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем разбавляли эфиром, фильтровали и сушили с получением N-метил-6-(2-метилиндазол-5-ил)-N-(4-пиперидил)тиазоло[4,5-б]пиридин-2-амина гидрохлорида.

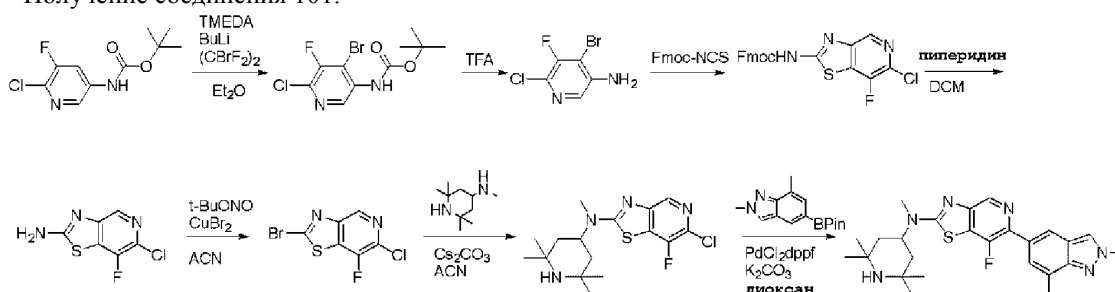
MS m/z 379,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,05-9,18 (м, 2H), 9,03 (уш.с, 1H), 8,72 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,13 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=9,1, 1,9 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,43 (д, J=12,3 Гц, 2H), 3,19 (м, 6H), 2,17-2,28 (м, 2H), 1,97 (д, J=12,6 Гц, 2H).

Используя методику, описанную для примера 11 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
13	MS m/z 393,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,12-9,28 (м, 2H), 9,08 (с, 1H), 8,70 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,95 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,21 (уш.с, 4H), 3,39-3,46 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,12 (д, J=11,3 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,15-2,30 (м, 2H), 1,90-2,00 (м, 2H).
14	MS m/z 379,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,34-10,44 (м, 1H), 9,06-9,22 (м, 2H), 9,01 (с, 1H), 8,63 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,93 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,21 (уш.с, 4H), 3,33-3,40 (м, 2H), 3,09 (д, J=10,7 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,14-2,24 (м, 2H), 1,84-1,95 (м, 2H).
15	MS m/z 365,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,47 (уш.с, 1H), 9,09-9,28 (м, 2H), 9,02 (уш.с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,20 (уш.с, 4H), 3,31-3,38 (м, 2H), 3,08 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,18 (д, J=11,0 Гц, 2H), 1,90 (д, J=9,8 Гц, 2H).
16	MS m/z 435,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,69 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,85 (дд, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,79-7,83 (м, 1H), 7,56 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 4,46-4,76 (м, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 1,84 (дд, J=12,3, 3,5 Гц, 2H), 1,46-1,56 (м, 2H), 1,41 (уш.с, 6H), 1,27 (уш.с, 6H).
17	MS m/z 449,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,68 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,31-7,35 (м, 1H), 4,42 - 4,80 (м, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,12-3,19 (м, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,83 (дд, J=12,6, 3,5 Гц, 2H), 1,47 (д, J=18,6 Гц, 2H), 1,36-1,43 (уш.с, 6H), 1,26 (уш.с, 6H).

Пример 12.

Получение соединения 101.



Стадия 1. К раствору трет-бутил N-(6-хлор-5-фтор-3-пиридил)карбамата (500 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и TMEDA (710 мг, 0,93 мл, 6,1 ммоль, 3,0 экв.) в Et₂O (10 мл) при -78°C добавляли по каплям BuLi (1,6 М в гексане) (3,8 мл, 6,1 ммоль, 3,0 экв.) при поддержании температуры ниже -60°C. Раствор становился пурпурным. После завершения добавления, температуру повышали до -20°C, и смесь перемешивали при этой температуре в течение 90 минут, и образовывалась мутная смесь. Смесь снова охлаждали до -78°C, добавляли по каплям C₂Br₂F₄ (1700 мг, 0,77 мл, 6,4 ммоль, 3,1 экв.), и температуру медленно повышали до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакцию останавливали путем добавления 1N HCl (5,0 мл) и ледяной воды. Смесь разбавляли эфиром, промывали водой, бикарбонатом натрия и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали с получением твердого трет-бутил N-(4-бром-6-хлор-5-фтор-3-пиридил)карбамата (660 мг, 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. К раствору трет-бутил N-(4-бром-6-хлор-5-фтор-3-пиридил)карбамата (660 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (10,0 мл) добавляли TFA (5,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрировали, и обрабатывали этилацетатом. Смесь промывали водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, и сушили и концентрировали с получением 4-бром-6-хлор-5-фторпиридин-3-амина, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3. Смесь 4-бром-6-хлор-5-фторпиридин-3-амина (108 мг, 0,479 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(9H-флуорен-9-илокси)ацетилизотиоцианата (148 мг, 0,527 ммоль, 1,10 экв.) в ацетоне (1,0 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи и охлаждали, и обрабатывали эфиром и фильтровали с получением 9H-

флуорен-9-илметил N-(6-хлор-7-фтортиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)карбамата в виде твердого вещества. MS m/z 426,2, 428,3 $[M+H]^+$.

Стадия 4. К суспензии 9Н-флуорен-9-илметил N-(6-хлор-7-фтор-тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)карбамата (210 мг, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (7,0 мл) добавляли пиперидин (427 мг, 0,5 мл, 4,9 ммоль, 10 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ методом LC/MS показывал завершение реакции. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водным раствором NH_4Cl и соевым раствором, сушили и затем концентрировали. Остаток очищали на силикагеле метанолом в дихлорметане (градиент 0-10%) с получением 6-хлор-7-фтортиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (100 мг, 100%)

1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,52 (с, 1H).

Стадия 5. К суспензии 6-хлор-7-фтортиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (100 мг, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (3,0 мл) добавляли трет-бутилнитрит (110 мг, 0,13 мл, 0,98 ммоль, 2,0 экв.), затем бромид меди (120 мг, 0,54 ммоль, 1,1 экв.). Твердое вещество медленно растворяли, и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали раствором NH_4Cl и соевым раствором, и затем сушили и концентрировали. Остаток очищали этилацетатом в гексанах с получением 2-бром-6-хлор-7-фтор-тиазоло[4,5-с]пиридина с почти количественным выходом.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 8,82 (д, $J=0,9$ Гц, 1H).

Стадия 6. Смесь 2-бром-6-хлор-7-фтортиазоло[4,5-с]пиридина (32 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.), N,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амина дигидрохлорида (32 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв.) и Cs_2CO_3 (160 мг, 0,48 ммоль, 4,0 экв.) в ацетонитриле (0,5 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи и охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, фильтровали и испаряли с получением 6-хлор-7-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (45 мг, 110%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

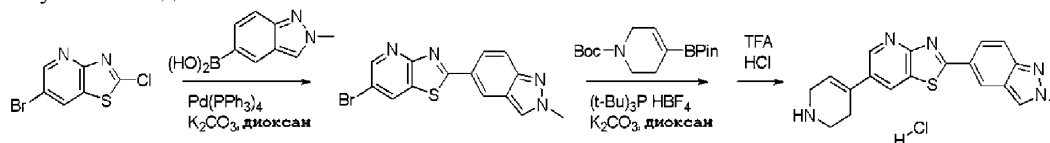
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 8,32 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 4,21-4,46 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 1,71 (дд, $J=12,6$, 3,5 Гц, 2H), 1,33-1,43 (м, 2H), 1,29 (с, 6H), 1,15 (с, 6H).

Стадия 7. Смесь 6-хлор-7-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (39 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (45 мг, 0,16 ммоль, 1,5 экв.), комплекса $PdCl_2dppf$ с DCM (9,0 мг, 0,011 ммоль, 0,1 экв.) и водного раствора K_2CO_3 (2,0 М, 0,16 мл, 3,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) нагревали при 100°C в течение ночи, затем охлаждали, разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на щелочном оксиде алюминия этилацетатом в гексанах (градиент 10-100%), затем метанолом в дихлорметане (градиент 0-10%) с получением 6-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-7-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (7,0 мг, 14%).

MS m/z 467,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 8,76 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,75 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 4,29 (уш.с, 4H), 3,16 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 1,89 (д, $J=11,7$ Гц, 2H), 1,50-1,85 (м, 14H).

Пример 13.

Получение соединения 19.



Стадия 1. Смесь 6-бром-2-хлортиазоло[4,5-б]пиридина (500 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.), (2-метилиндазол-5-ил)бороновой кислоты (390 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (230 мг, 0,20 ммоль, 0,10 экв.) и K_2CO_3 (2,0 М водный раствор) (3,0 мл, 6,0 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (8,0 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь затем обрабатывали водой, подкисляли с помощью HCl и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ацетонитрилом и эфиром, и затем сушили с получением 6-бром-2-(2-метилиндазол-5-ил)тиазоло[4,5-б]пиридина (100 мг, 14%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Смесь 6-бром-2-(2-метилиндазол-5-ил)тиазоло[4,5-б]пиридина (100 мг, 0,29 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (110 мг, 0,35 ммоль, 1,2 экв.), $(t-Bu)_3P \cdot HBF_4$ (8,5 мг, 0,029 ммоль, 0,10 экв.) и K_2CO_3 (2,0 М водный раствор) (0,43 мл, 0,87 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов, затем охлаждали, разбавляли водой и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ацетонитрилом и эфиром. Твердое вещество обрабатывали с помощью TFA, концентрировали и очищали на C18 ISCO и затем очищали препаративной HPLC с получением 2-(2-метилиндазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)тиазоло-[4,5-б]пиридина гидрохлорида (22 мг, 20%) после обработки с помощью HCl в эфире.

MS m/z 348,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ : 9,30 (уш.с, 2H), 8,79 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,68 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J=11,7$ Гц, 2H), 7,96 (дд, $J=9,0$, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,39 (уш.с, 1H), 4,17 (с, 3H),

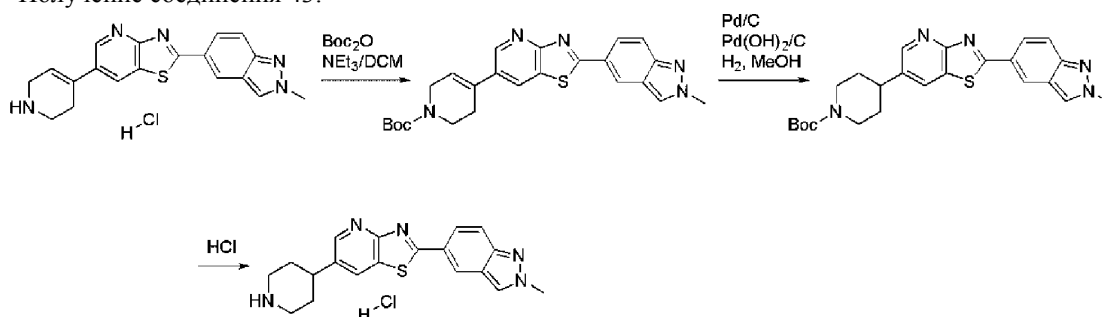
3,74 (уш.с, 2H), 3,23-3,36 (м, 2H), 2,75 (уш.с, 2H).

Используя методику, описанную для примера 13 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
335	MS m/z [M+H] ⁺ 376,2; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,15-9,28 (м, 1H), 8,21-8,29 (м, 1H), 8,09-8,17 (м, 1H), 7,80-7,88 (м, 2H), 7,23-7,35 (м, 2H), 6,75-6,86 (м, 1H), 3,94 (уш.с, 2H), 3,51 (уш.с, 2H), 3,0 (уш.с, 2H), 2 NH и OH протоны не обнаруживались.
337	MS m/z [M+H] ⁺ 432,3; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,22 (с, 1H), 8,33 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,09-8,20 (м, 1H), 7,96-8,06 (м, 2H), 7,27-7,35 (м, 2H), 6,71 (с, 1H), 2,92 (д, J=1,2 Гц, 2H), 1,68 (с, 6H), 1,58-1,63 (м, 6H), 2 NH и OH протоны не обнаруживались.

Пример 14.

Получение соединения 43.



Стадия 1. Смесь 2-(2-метилиндазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)тиазоло[4,5-b]пиридина гидрохлорида (31 мг, 0,081 ммоль, 1,0 экв, полученного в примере 13), Boc_2O (36 мг, 0,16 ммоль, 2,0 экв.) и NEt_3 (25 мг, 0,034 мл, 0,24 ммоль, 3,0 экв.) в CH_2Cl_2 (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение трех дней. Смесь затем разбавляли с помощью CH_2Cl_2 , промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил 4-[2-(2-метилиндазол-5-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (32 мг, 89%). MS m/z 448,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. Смесь трет-бутил 4-[2-(2-метилиндазол-5-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (32 мг, 0,071 ммоль, 1,0 экв.), 10% Pd/C (30 мг, 0,028 ммоль, 0,39 экв.), 10% Pd(OH)₂/C (30 мг, 0,021 ммоль, 0,30 экв.) и 2 капля 1 N HCl в MeOH (25 мл) гидрировали при комнатной температуре в течение 16 часов при давлении H₂ из баллона. Анализ методом LC/MS указывал на завершение реакции. Реакционную смесь обрабатывали целитом и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, и продукт очищали на силикагеле метанолом в дихлорметане (градиент 0-6%) с получением трет-бутил 4-[2-(2-метилиндазол-5-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (10 мг, 31%). MS m/z 450,4 [M+H]⁺.

Стадия 3. К раствору трет-бутил 4-[2-(2-метилиндазол-5-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (10 мг, 0,022 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (0,2 мл) добавляли HCl (4 M в диоксане) (1,0 мл). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, разбавляли эфиром и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили с получением 2-(2-метилиндазол-5-ил)-6-(4-пиперидил)тиазоло[4,5-b]пиридина гидрохлорида (4,0 мг, 47%).

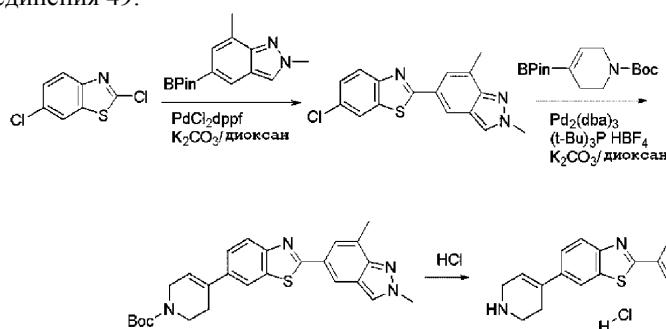
MS m/z 350,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,38 (уш.с, 1H), 9,22 (уш.с, 1H), 8,98-9,08 (м, 3H), 8,93 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,44 (дд, J=9,1, 1,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,66 (с, 3H), 3,84 (д, J=11,7 Гц, 2H), 3,41-3,57 (м, 3H), 2,48 (уш.с, 2H), 2,31-2,43 (м, 2H).

Используя методику, описанную для примера 14 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
61	MS m/z 365,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,10-9,47 (м, 4H), 8,29-8,59 (м, 2H), 3,62 (уш.с, 1H), 3,32-3,45 (м, 2H), 3,00-3,15 (м, 2H), 2,76 (уш.с, 3H), 2,58 (уш.с, 3H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,03-2,20 (м, 2H).

Пример 15.

Получение соединения 49.



Стадия 1. Смесь 2,6-дихлор-1,3-бензотиазола (200 мг, 0,98 ммоль, 1,0 экв.), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (320 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.), аддукта PdCl₂dppf и дихлорметана (81 мг, 0,098 ммоль, 0,10 экв.) и K₂CO₃ (2,0 М водный раствор) (1,5 мл, 2,9 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (4,0 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 часов. После охлаждения, реакцию смесь разбавляли этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили и затем концентрировали. Остаток очищали на силикагеле этилацетатом в дихлорметане (градиент 0-25%) с получением 6-хлор-2-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,3-бензотиазола (200 мг, 65%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,28 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,47 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 4,31 (с, 3H), 2,74 (с, 3H).

Стадия 2. Смесь 6-хлор-2-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,3-бензотиазола (100 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (120 мг, 0,38 ммоль, 1,2 экв.), Pd₂(dba)₃ (15 мг, 0,016 ммоль, 0,05 экв.), (t-Bu)₃P HBF₄ (9,3 мг, 0,032 ммоль, 0,10 экв.) и K₂CO₃ (2,0 М водный раствор) (0,48 мл, 0,96 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (1,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов, затем охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали на силикагеле метанолом в дихлорметане (градиент 0-5%) с получением трет-бутил 4-[2-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (131 мг, 89%). MS m/z 461,4 [M+H]⁺.

Стадия 3. К суспензии трет-бутил 4-[2-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (20 мг, 0,043 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (0,25 мл) добавляли HCl (4 М в диоксане) (1,0 мл, 4,0 ммоль, 92 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем разбавляли эфиром, и фильтровали. Твердый осадок на фильтре промывали эфиром и сушили с получением 2-(2-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорида (14 мг, 81%).

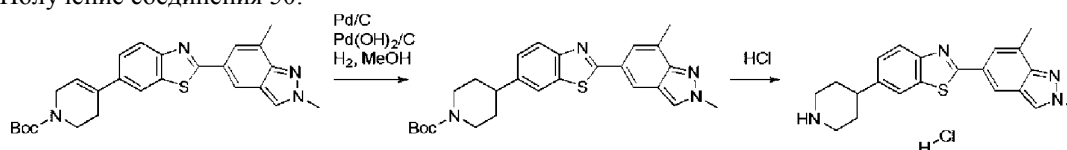
MS m/z 361,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,31 (уш.с, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,27 (уш.с, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,72 (уш.с, 2H), 3,27 (уш.с, 2H), 2,73 (уш.с, 2H), 2,53 (с, 3H).

Используя методику, описанную для примера 15 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
4	MS m/z 347,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,01-9,29 (м, 2H), 8,56 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,97-8,03 (м, 2H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,7, 1,4 Гц, 1H), 6,35 (уш.с, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,78 (уш.с, 2H), 3,33-3,43 (м, 2H), 2,78 (уш.с, 2H).

Пример 16.

Получение соединения 50.



Стадия 1. Смесь трет-бутил 4-[2-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (65 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв., полученного в примере 15 стадия 2), 10% Pd/C (50 мг, 0,047 ммоль, 0,33 экв.) и 10% Pd(OH)₂/C (50 мг, 0,036 ммоль, 0,25 экв.) в MeOH (50 мл) и одной капли 1N HCl встряхивали в течение 4 часов при 0,414 МПа с использованием шейкерного аппарата для гидрирования фирмы Parr. Смесь фильтровали через целит, концентрировали, и остаток очищали на силикагеле метанолом в дихлорметане (градиент 0-10%) с получением трет-бутил 4-[2-(2,7-диметилиндазол-5-

ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (22 мг, 34%). MS m/z 463,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. Применяя методику примера 15 стадия 3 к трет-бутил 4-[2-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пиперидин-1-карбоксилату (22 мг, 0,048 ммоль, 1,0 экв.), получали 2-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-6-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид (14 мг, 74%).

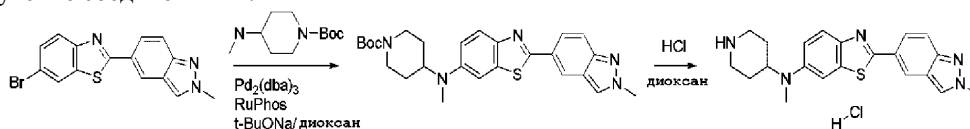
MS m/z 363,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,98-9,18 (м, 2H), 8,45 (с, 1H), 8,24 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,84-7,96 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,34 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,25-3,37 (м, 2H), 2,84-3,04 (м, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,85-1,99 (м, 4H).

Используя методику, описанную для примера 16 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
5	MS m/z 349,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,86-9,44 (м, 2H), 8,56 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,95-8,02 (м, 3H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,40-3,55 (м, 2H), 2,96-3,09 (м, 3H), 1,93-2,06 (м, 4H).

Пример 17.

Получение соединения 11.



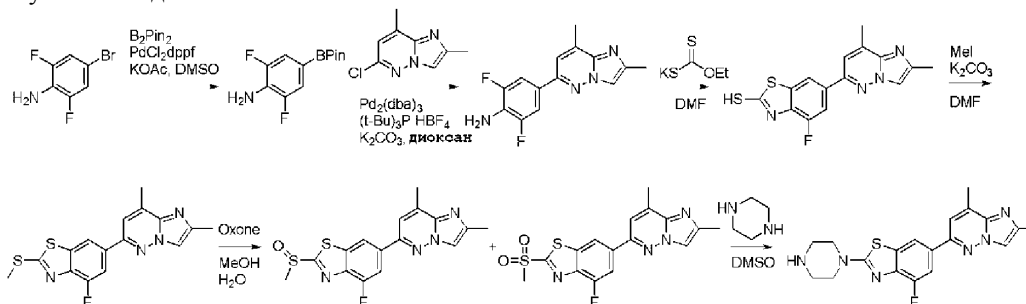
Стадия 1. Смесь 6-бром-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо-[d]тиазола (160 мг, полученного в соответствии с примером 15 стадия 1), трет-бутил 4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (2,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (0,1 экв.), RuPhos (0,2 экв.) и t-BuONa (2,5 экв.) в диоксане (1,0 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере азота в течение 16 часов, затем охлаждали, разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле этилацетатом и гексанами (градиент 10-100%) с получением трет-бутил 4-(метил(2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 21,5%). MS m/z 478,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. Применяя методику примера 15 стадия 3 к трет-бутил 4-(метил(2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилату, (60 мг) получали N-метил-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-6-амин гидрохлорид (24 мг, 50%).

MS m/z 378,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,89-9,01 (м, 1H), 8,67-8,80 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,94-7,98 (м, 1H), 7,87-7,93 (м, 1H), 7,64-7,75 (м, 2H), 7,23-7,35 (м, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,04-4,15 (м, 1H), 3,37 (д, J=12,6 Гц, 2H), 2,98-3,09 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 1,95-2,07 (м, 2H), 1,83-1,93 (м, 2H).

Пример 18.

Получение соединения 120.



Стадия 1. В круглодонную колбу объемом 100 мл загружали 4-бром-2,6-дифторанилин (2,5 г, 12 ммоль), бис(пинаколато)дйбор (3,40 г, 13 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (300 мг, 0,364 ммоль) и KOAc (3,50 г, 36 ммоль). Реакционный сосуд вакуумировали и продували с помощью N₂ (3X). Добавляли безводный DMSO (15 мл), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1,5 часов, затем охлаждали и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и NaHCO₃ (100 мл). Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле этилацетатом и гексанами (0-10% градиент) с получением белого твердого вещества (1,8 г, 59%). MS m/z 256,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. В круглодонную колбу объемом 100 мл загружали 6-хлор-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин (0,62 г, 3,41 ммоль), боронатный эфир, полученный как описано выше (1,05 г, 4,12 ммоль), Pd₂(dba)₃ (313 мг, 0,342 ммоль), tBu₃PHBF₄ (200 мг, 0,682 ммоль) и K₂CO₃ (1,42 г, 10,3 ммоль). Реакционный сосуд вакуумировали и продували с помощью N₂ (3X). Добавляли диоксан (18 мл) и H₂O (6 мл), и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1,5 часов, затем охлаждали и разбавляли с помощью

CH_2Cl_2 (30 мл) и H_2O (15 мл). Органический слой отделяли, и водный слой затем экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2X). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали путем растирания с CH_3CN с получением требуемого промежуточного соединения в виде желтовато-коричневого твердого вещества (630 мг, 67%). MS m/z 275,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Во флакон объемом 20 мл загружали 4-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2,6-дифторанилин (0,415 г, 1,51 ммоль) и калиевую соль этилксантогеновой кислоты (0,606 г, 3,63 ммоль) и добавляли 2,5 мл безводного DMF. Полученную коричневую суспензию нагревали при 130°C в течение 2 часов, затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли 9 мл 1N HCl. Полученную суспензию перемешивали в течение 1 часа и затем фильтровали. Твердый осадок на фильтре промывали с помощью H_2O , собирали и сушили с получением требуемого промежуточного соединения в виде коричневого твердого вещества (460 мг, 92%). MS m/z 331,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. К смеси 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-тиола (0,46 г, 1,39 ммоль) в 5,5 мл безводного DMF добавляли K_2CO_3 (0,462 г, 3,34 ммоль), затем с помощью шприца по каплям MeI (0,166 мл, 2,65 ммоль). Коричневую смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Полученный осадок фильтровали, промывали с помощью H_2O и сушили с получением требуемого желтовато-коричневого твердого вещества (320 мг, 67%). MS m/z 345,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. К суспензии полученного выше промежуточного соединения (0,317 г, 0,920 ммоль) в MeOH (6,8 мл) добавляли с помощью шприца по каплям оксон (1,77 г, 2,85 ммоль) в H_2O (6,8 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и затем фильтровали через фазовый сепаратор, затем промывали с помощью H_2O . Твердое вещество сушили с получением смеси сульфона и сульфоксида при соотношении 22:70 (330 мг, 95%). MS m/z 361,1, 377,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. Смесь сульфона и сульфоксида (50 мг, 0,13 ммоль) и пиперизина (17 мг, 0,20 ммоль) в 0,17 мл безводного DMSO обрабатывали с помощью DIPEA (0,046 мл, 0,26 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли с помощью EtOAc и H_2O . Фазы разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2X). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с помощью дихлорметана и метанола (градиент 0-15%). Требуемые фракции объединяли и концентрировали, и остаток обрабатывали с помощью HCl в Et_2O с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (28 мг, 49%).

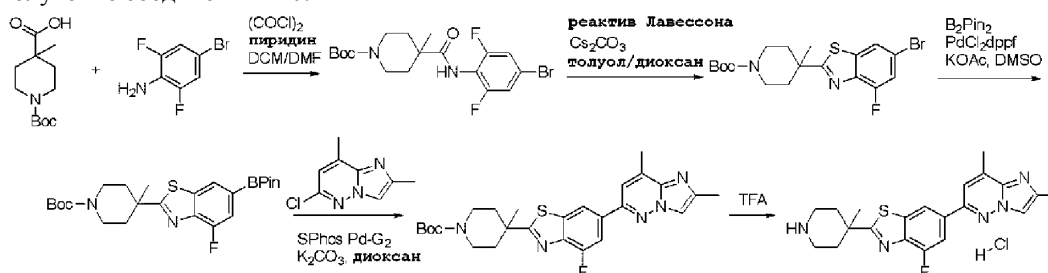
MS m/z 383,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,25-9,44 (м, 2H), 8,49 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,21-8,34 (м, 1H), 7,99-8,15 (м, 1H), 7,88-7,97 (м, 1H), 3,85-3,95 (м, 4H), 3,30 (уш.с, 4H), 2,68 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).

Используя методику, описанную для примера 18 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
121	MS m/z 397,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,92 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=11,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 3,85 (уш.с, 2H), 3,78 (уш.с, 2H), 3,11-3,18 (м, 2H), 2,94-3,01 (м, 2H), 2,63 (д, $J=0,9$ Гц, 3H), 2,46 (д, $J=0,6$ Гц, 3H), 2,01-2,09 (м, 3H).
125	MS m/z 409,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,92 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=12,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 3,66 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,09-3,14 (м, 2H), 2,63 (д, $J=0,9$ Гц, 3H), 2,46 (с, 3H), 0,76 (уш.с, 2H), 0,68-0,73 (м, 2H).
133	MS m/z 454,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,15-9,23 (м, 1H), 8,58 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,50-8,56 (м, 1H), 8,28-8,36 (м, 1H), 8,08-8,16 (м, 1H), 8,01-8,06 (м, 1H), 5,63-5,72 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,40 (дд, $J=13,2, 4,1$ Гц, 2H), 1,93 (д, $J=2,8$ Гц, 2H), 1,52 (с, 12H).
135	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,06-9,17 (м, 1H), 8,73-8,85 (м, 1H), 8,57 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,24-8,36 (м, 1H), 8,06-8,16 (м, 1H), 7,98-8,05 (м, 1H), 5,46-5,56 (м, 1H), 3,41-3,52 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,42 -2,47 (м, 2H), 1,66-1,77 (м, 2H), 1,34 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).
143	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,42 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,33-8,39 (м, 1H), 8,16-8,25 (м, 1H), 7,84-7,96 (м, 1H), 3,87-3,95 (м, 2H), 3,78-3,86 (м, 1H), 3,41-3,52 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 1,84-1,93 (м, 2H), 1,46-1,57 (м, 2H).

Пример 19.

Получение соединения 210.



Стадия 1. К раствору трет-бутоксикарбонил-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (240 мг, 0,99 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (8,0 мл) добавляли пиридин (320 мг, 0,32 мл, 3,9 ммоль, 4,0 экв.), $(\text{COCl})_2$ (130 мг, 0,088 мл, 0,99 ммоль, 1,0 экв.), затем 2 капли DMF. После выдержки в течение 1 часа при комнатной температуре, добавляли 4-бром-2,6-дифторанилин (210 мг, 0,99 ммоль, 1,0 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего добавляли CH_2Cl_2 и промывали водой и соевым раствором. Органические слои сушили, испаряли и очищали на силикагеле этилацетатом в гексанах (градиент 5-50%) с получением трет-бутил 4-[(4-бром-2,6-дифторфенил)карбамоил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (350 мг, 82%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,43 (с, 1H), 7,11 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,65-3,81 (м, 2H), 3,14-3,22 (м, 2H), 2,09 (д, $J=13,9$ Гц, 2H), 1,46-1,52 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,32 (с, 3H).

Стадия 2. Смесь трет-бутил 4-[(4-бром-2,6-дифторфенил)карбамоил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (350 мг, 0,81 ммоль, 1,0 экв.), реагента Лавессона (200 мг, 0,48 ммоль, 0,60 экв.), Cs_2CO_3 (660 мг, 2,0 ммоль, 2,5 экв.) в толуоле (4,0 мл) и диоксане (2,0 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения, реакцию смесь обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбонат натрия и фильтровали. Фильтрат сушили, концентрировали, и остаток очищали на силикагеле этилацетатом в гексанах (градиент 5-35%) с получением трет-бутил 4-(6-бром-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (79 мг, 23%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,81 (дд, $J=1,6, 0,6$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=9,8, 1,6$ Гц, 1H), 3,68-3,76 (м, 2H), 3,33 (с, 2H), 2,29-2,37 (м, 2H), 1,81 (с, 2H), 1,49 (с, 3H), 1,48 (с, 9H).

Стадия 3. Смесь трет-бутил 4-(6-бром-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (79 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.), B_2Pin_2 (71 мг, 0,28 ммоль, 1,5 экв.), аддукта PdCl_2dppf с дихлорметаном (15 мг, 0,018 ммоль, 0,10 экв.) и KOAc (55 мг, 0,55 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (1,8 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов, затем охлаждали, разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали на силикагеле этилацетатом в гексанах (5 to 50% градиент) с получением трет-бутил 4-[4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 68%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,11 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=10,9, 0,8$ Гц, 1H), 3,68-3,78 (м, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,31-2,41 (м, 2H), 1,82 (с, 2H), 1,50 (с, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,39 (с, 12H).

Стадия 4. Смесь трет-бутил 4-[4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), 6-хлор-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазина (23 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), SPhos-Pd G2 (9,3 мг, 0,013 ммоль, 0,10 экв.) и K_2CO_3 (2,0 М водный раствор) (0,19 мл, 0,38 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали соевым раствором. Органический слой сушили и испаряли. Остаток очищали на силикагеле этилацетатом и дихлорметаном (градиент 10-100%) с получением трет-бутил 4-[6-(2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (35 мг, 56%). MS m/z 496,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. К трет-бутил 4-[6-(2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилату (35 мг, 0,071 ммоль, 1,0 экв.) добавляли TFA (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре, после чего органические летучие компоненты удаляли в токе азота. Остаток очищали на колонке C18 с получением 6-(2,8-диметил-имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-4-фтор-2-(4-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазола гидрохлорида (28 мг, 92%) после обработки с помощью HCl.

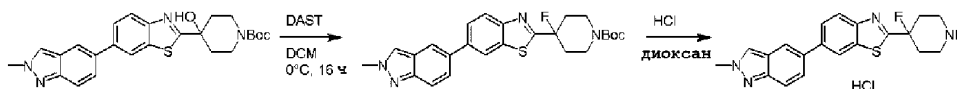
MS m/z 396,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,52 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,14-8,22 (м, 2H), 7,93 (дд, $J=11,3, 1,3$ Гц, 1H), 3,20-3,27 (м, 2H), 3,08-3,15 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,49 (д, $J=0,6$ Гц, 3H), 2,42-2,48 (м, 2H), 1,92-1,98 (м, 2H), 1,44 (с, 3H).

Используя методику, описанную для примера 19 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
194	MS m/z 408,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=6,0, 0,9 Гц, 2H), 8,13 (дд, J=11,5, 1,4 Гц, 1H), 3,58-3,66 (м, 6H), 2,82 (д, J=1,3 Гц, 3H), 2,68 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,49-2,56 (м, 6H).

Пример 20.

Получение соединения 41.



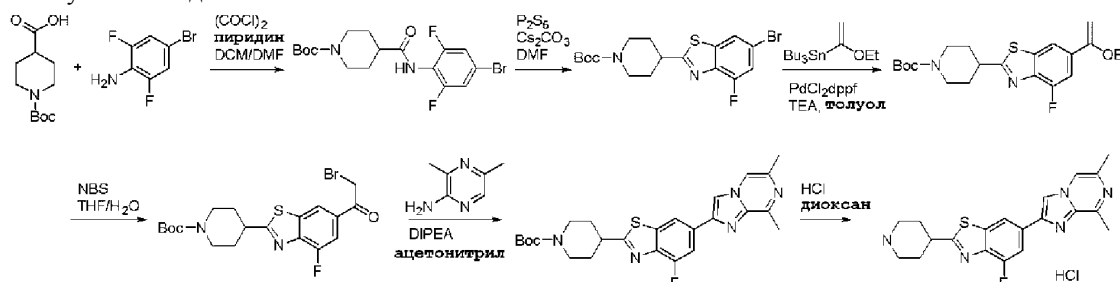
Стадия 1. К раствору трет-бутил 4-гидрокси-4-(6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, полученного в соответствии с методикой в примере 8 стадия 2) в дихлорметане при 0°C добавляли DAST (2,0 экв.), и температуру повышали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакцию останавливали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил 4-фтор-4-(6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (450 мг, 89%). MS m/z 467,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил 4-фтор-4-(6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (450 мг) обрабатывали с помощью 4,0 N HCl в диоксане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разбавляли большим количеством эфира и фильтровали. Твердое вещество собирали и сушили с получением 2-(4-фторпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазола гидрохлорида (0,38 г, 98%).

MS m/z 367,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,37 (уш.с, 2H), 8,53 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,13 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,92 (дд, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,64-7,74 (м, 2H), 4,20 (с, 3H), 3,39-3,46 (м, 2H), 3,15-3,28 (м, 2H), 2,54-2,69 (м, 2H), 2,38-2,47 (м, 2H).

Пример 21.

Получение соединения 229.



Стадия 1. К раствору 1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-карбоновой кислоты (2,29 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.) в CH₂Cl₂ (100 мл) при комнатной температуре добавляли пиридин (3,19 г, 3,26 мл, 40,0 ммоль, 4,00 экв.), затем (COCl)₂ (1360 мг, 0,934 мл, 10,5 ммоль, 1,05 экв.) и DMF (73 мг, 0,078 мл, 3 ммоль, 0,1 экв.). Через 1 час, добавляли 4-бром-2,6-дифторанилин (2,29 г, 11,0 ммоль, 1,10 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь затем промывали водой и соевым раствором, и сушили и очищали на силикагеле этилацетатом в гексанах (градиент 5-50%) с получением трет-бутил 4-[(4-бром-2,6-дифторфенил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 48%). MS m/z 417,2, 419,2 [M-H]⁻.

Стадия 2. Суспензию пентасульфида фосфора (270 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв.) в пиридине (4,0 мл) перемешивали при 85°C в течение 30 минут с получением прозрачного раствора, к которому добавляли трет-бутил 4-[(4-бром-2,6-дифторфенил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, и охлаждали, выливали в смесь насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и воды (1:1), перемешивали в течение 2 часов и затем фильтровали. Твердое вещество собирали и сушили, затем очищали на силикагеле этилацетатом и дихлорметаном (градиент 0-10%). Требуемые фракции объединяли и испаряли. К остатку добавляли DMF (1,0 мл), и смесь нагревали с Cs₂CO₃ (390 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв.) при 100°C в течение 16 часов. Водный раствор отделяли, затем очищали этилацетатом и дихлорметаном (градиент 0-30%) с получением трет-бутил 4-(6-бром-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (118 мг, 24%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,81 (дд, J=1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=9,6, 1,7 Гц, 1H), 4,19-4,32 (м, 2H), 3,26-3,35 (м, 1H), 2,85-2,98 (м, 2H), 2,14-2,22 (м, 2H), 1,80-1,90 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 3. Смесь трет-бутил 4-(6-бром-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (118 мг, 0,284 ммоль, 1,00 экв.), трибутил(1-этоксивинил)олова (212 мг, 0,198 мл, 0,568 ммоль, 2,00 экв.), TEA (86,7 мг, 0,119 мл, 0,852 ммоль, 3,00 экв.) и аддукта PdCl₂dppf с дихлорметаном (23,4 мг, 0,0284 ммоль,

0,100 экв.) в толуоле (2,0 мл) нагревали при 110°C в течение ночи, охлаждали и затем очищали на щелочном оксиде алюминия этилацетатом и гексанами (градиент 0-25%) с получением трет-бутил 4-[6-(1-этоксивинил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (57 мг, 49%).

¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ: 8,15 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=12,3, 1,3 Гц, 1H), 4,90 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,15-4,28 (м, 2H), 4,00 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 3,35-3,46 (м, 1H), 2,90-3,11 (м, 2H), 2,15-2,23 (м, 2H), 1,75-1,87 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,45 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 4. К раствору трет-бутил 4-[6-(1-этоксивинил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (57 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1,0 мл) и воде (0,3 мл) добавляли NBS (25 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разбавляли этилацетатом, промывали водой, раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали, и затем очищали на силикагеле этилацетатом и дихлорметаном (градиент 0-20%) с получением трет-бутил 4-[6-(2-бромацетил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (62 мг, 97%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,35 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=10,7, 1,6 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,21-4,35 (м, 2H), 3,30-3,43 (м, 1H), 2,87-3,01 (м, 2H), 2,16-2,28 (м, 2H), 1,82-1,95 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

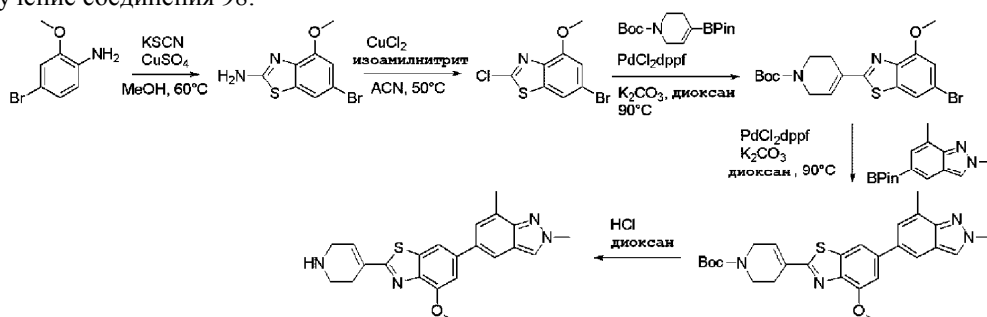
Стадия 5. Смесь трет-бутил 4-[6-(2-бромацетил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (62 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.), 3,5-диметилпиразин-2-амина (20 мг, 0,16 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (18 мг, 0,024 мл, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (0,5 мл) нагревали при 90°C в течение 2 часов. Водный раствор отделяли, затем очищали этилацетатом в дихлорметане (градиент 0-100%) с получением трет-бутил 4-[6-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (38 мг, 58%). MS m/z 482,3 [M+H]⁺.

Стадия 6. трет-Бутил 4-[6-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (38 мг, 0,079 ммоль, 1,0 экв.) обрабатывали с помощью TFA (0,5 мл), затем концентрировали и очищали на колонке C18 с получением 6-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-4-фтор-2-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазола гидрохлорида (26 мг, 79%) после обработки с помощью HCl.

MS m/z 382,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,76 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,44 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85-7,91 (м, 1H), 3,36-3,49 (м, 3H), 3,04-3,11 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,25-2,33 (м, 2H), 1,98-2,09 (м, 2H).

Пример 22.

Получение соединения 98.



Стадия 1. Смесь 4-бром-2-метоксианилина (1 г, 4,94 ммоль), KSCN (1,46 г, 14,85 ммоль) и CuSO₄ (1,19 г, 7,42 ммоль) в 50 мл MeOH нагревали до 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, концентрировали и затем очищали на ISCO, элюируя с помощью EtOAc/гексаны (градиент 10-70%), с получением 6-бром-4-метокси-1,3-бензотиазол-2-амина (1,1 г, 86%) в виде темно-коричневого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии (~ 85% чистоты).

Стадия 2. К раствору 6-бром-4-метокси-1,3-бензотиазол-2-амина (1,1 г, 4,2 ммоль) в 200 мл ацетонитрила добавляли CuCl₂ (1,1 г, 8,5 ммоль) и изоамилнитрит (1,2 мл, 8,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем нагревали до 50°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали на ISCO, элюируя с градиентом EtOAc/гексаны (градиент 0-40%), с получением 6-бром-2-хлор-4-метокси-1,3-бензотиазола (675 мг, 57%) в виде белого твердого вещества.

MS m/z 279,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ: 7,84 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H).

Стадия 3. В круглодонную колбу добавляли 6-бром-2-хлор-4-метокси-1,3-бензотиазол (298 мг, 1,07 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (331 мг, 1,07 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (80 мг, 0,1 ммоль) и K₂CO₃ (448 мг, 3,2 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью N₂ в течение 15 минут и добавляли диоксан (10 мл) и воду (2,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 3 часов. Анализ методом UPLC показывал присутствие 90% требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли

между EtOAc и водой. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и затем очищали на ISCO с использованием силикагеля, элюируя с помощью EtOAc/гексаны (градиент 0% - 20%), с получением трет-бутил 4-(6-бром-4-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (388 мг, 85,3%).

MS m/z 425,2, 427,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ: 7,79 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,72-6,82 (м, 1H), 4,12-4,24 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,80-2,84 (м, 2H), 2,75-2,79 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 4. В круглодонную колбу добавляли трет-бутил 4-(6-бром-4-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (70 мг, 0,16 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол (54 мг, 0,19 ммоль), PdpppfCl₂ (12 мг, 0,016 ммоль) и K₂CO₃ (69 мг, 0,49 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью N₂ в течение 15 минут и добавляли диоксан (10 мл) и воду (2,5 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и затем распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали на ISCO с использованием силикагеля, элюируя с помощью EtOAc/гексаны (0% - 100%), с получением трет-бутил 4-[6-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-4-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (80 мг, 99%). MS m/z 491,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. трет-Бутил 4-[6-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-4-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (12 мг, 0,025 ммоль) растворяли в 0,5 мл MeOH и добавляли HCl (4 M) в 1,4-диоксане (0,012 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа до тех пор, пока анализ методом UPLC не показывал полного расходования исходного материала. Реакционную смесь концентрировали, растирали в Et₂O, и полученный осадок фильтровали с получением 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазола гидрохлорида (8 мг, 76,6%) в виде желтого твердого вещества.

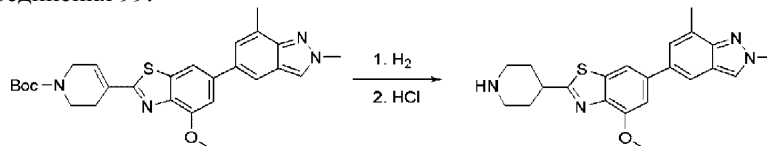
MS m/z 391,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,94-9,14 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,96 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,42-7,55 (м, 1H), 7,31-7,39 (м, 1H), 6,67-6,80 (м, 1H), 4,21 (с, 3H), 4,08 (с, 3H), 3,83-3,91 (м, 2H), 3,33-3,42 (м, 2H), 2,86-3,00 (м, 2H), 2,59 (с, 3H).

Используя методику, описанную для примера 22 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
153	MS m/z 399,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ: 9,11-9,32 (м, 1H), 8,58 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,49 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=13,1, 1,4 Гц, 1H), 6,72-6,95 (м, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,77-3,86 (м, 2H), 3,28-3,43 (м, 2H), 2,89-3,02 (м, 2H).
154	MS m/z 406,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ: 9,16-9,27 (м, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,39 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,81-6,94 (м, 1H), 4,29 (с, 3H), 3,88-4,00 (м, 2H), 3,34-3,47 (м, 2H), 2,83-3,01 (м, 2H).

Пример 23.

Получение соединения 99.



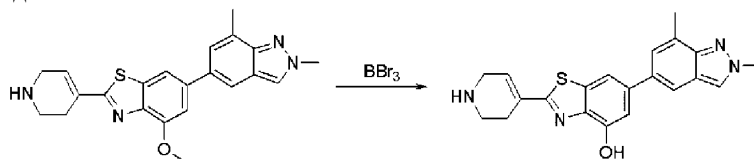
трет-Бутил 4-[6-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-4-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (46 мг, 0,09 ммоль, полученный в примере 23, стадия 4) растворяли в 5 мл MeOH. Добавляли 10 мг Pd/C, и реакционную смесь гидрировали при давлении 0,483 МПа H₂ в шейкерном аппарате для гидрирования фирмы Раг в течение 48 часов, затем фильтровали и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил 4-[6-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-4-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (30 мг). Растворяли его в 0,5 мл MeOH и добавляли 4M HCl в 1,4-диоксане (30 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа до тех пор, пока анализ методом UPLC не показывал полного расходования исходного материала. Реакционную смесь затем концентрировали, растирали в Et₂O, и осадок фильтровали с получением 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола гидрохлорида (11 мг, 46,0%) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z 393,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,88-8,99 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,77-7,89 (м, 1H), 7,42-7,55 (м, 1H), 7,31-7,39 (м, 1H), 6,67-6,80 (м, 1H), 4,27 (с, 3H), 4,18 (с, 3H), 3,45-3,52 (м, 2H), 3,25-3,34 (м,

2H), 3,15-3,20 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,41-2. 48 (м, 2H), 2,18 -2,24 (м, 2H).

Пример 24.

Получение соединения 100.

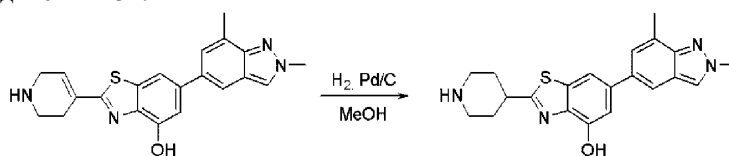


6-(2,7-Диметилиндазол-5-ил)-4-метокси-2-(1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол (40 мг, 0,10 ммоль) растворяли в 2 мл CH_2Cl_2 и добавляли по каплям BBr_3 (1,0 М) в CH_2Cl_2 (0,51 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов до тех пор, пока анализ методом UPLC не показывал полного расходования исходного материала. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH , концентрировали досуха, растирали в CH_2Cl_2 , и осадок фильтровали и сушили с получением 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-4-ола гидробромида (41 мг, 87,5%) в виде оранжевого твердого вещества.

MS m/z 377,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,84-9,00 (м, 1H), 8,29-8,46 (м, 1H), 7,80 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,14-7,26 (м, 1H), 6,64-6,78 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,85-3,94 (м, 2H), 3,36-3,46 (м, 2H), 2,83-3,00 (м, 2H), 2,57 (с, 3H).

Пример 25.

Получение соединения 134.

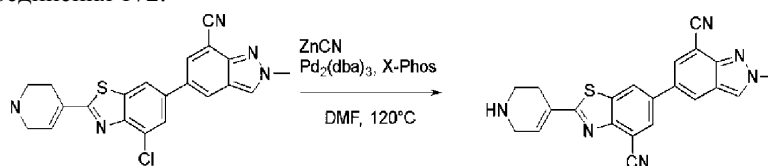


6-(2,7-Диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-4-ол (30 мг, 0,07 ммоль) растворяли в 5 мл MeOH . Добавляли приблизительно 10 мг Pd/C , и реакционную смесь гидрировали при давлении 0,483 МПа H_2 в шейкерном аппарате для гидрирования фирмы Rapг в течение 48 часов. Реакционную смесь затем фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта (~30 мг, ~80% чистоты по данным ^1H ЯМР). Продукт очищали на ISCO с использованием силикагеля, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (градиент 0% - 30%), содержащим NH_4OH (2,5%), с получением 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-4-ола (14 мг, 56,4%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

MS m/z 379,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,42 (уш.с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,74-7,78 (м, 1H), 7,68 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,38-7,39 (м, 1H), 7,20 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,26 (с, 3H), 3,52-3,60 (м, 3H), 3,27 (тд, $J=12,5$, 3,0 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,45 (дд, $J=14,8$, 3,8 Гц, 2H), 2,22 (тдд, $J=14,8$, 12,5, 3,0 Гц, 2H).

Пример 26.

Получение соединения 172.

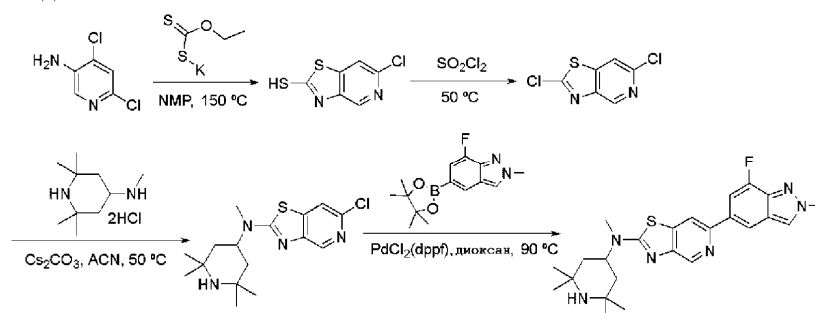


трет-Бутил 4-[4-хлор-6-(7-циано-2-метилиндазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (40 мг, 0,08 ммоль, полученный в примере 23), ZnCN (9,5 мг, 0,08 ммоль), Pd_2dba_3 (4 мг, 0,004 ммоль) и X-Phos (3,8 мг, 0,008 ммоль) смешивали вместе в осушенном DMF (1,2 мл) при воздействии микроволнового излучения в пробирке и нагревали в течение 30 минут до 120°C с использованием микроволнового излучения. Смесь выливали в водный раствор NaHCO_3 , и осадок фильтровали и сушили с получением трет-бутил 4-[4-циано-6-(7-циано-2-метил-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (33 мг, 84,1%) в виде темно-зеленовато-серого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в 0,5 мл CH_2Cl_2 и обрабатывали с помощью раствора 4М HCl в 1,4-диоксане (6 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сушили с получением 6-(7-циано-2-метил-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-карбонитрила гидрохлорида (3,7 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z 397,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,64 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,43 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,01 (уш.с, 1H), 6,96-6,99 (м, 1H), 4,34 (с, 3H), 4,05 (дд, $J=6,3$, 2,5 Гц, 2H), 3,55-3,61 (м, 2H), 3,13-3,18 (м, 2H).

Пример 27.

Получение соединения 86.



Стадия 1. Смесь 4,6-дихлорпиридин-3-амина (10 г, 61,35 ммоль), О-этил карбонотитиоата калия (14,8 г, 92,3 ммоль) и NMP (60 мл) перемешивали при 150°C в течение 6 часов. Анализ методом LC/MS показывал исчезновение исходного дихлорида. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли уксусную кислоту (10 мл) и затем воду (500 мл). Образовавшийся осадок собирали фильтрацией, промывали водой, сушили и непосредственно использовали на следующей стадии. LC-MS m/z 203,2, 205,2 [M+H]⁺, RT 1,10 мин.

Стадия 2. Полученный выше материал обрабатывали с помощью сульфурилдихлорида (50 мл) при 50°C в течение ночи, и затем добавляли его к перемешиваемой смеси лед-NaHCO₃/CH₂Cl₂ (~ 1 л). Осадок удаляли фильтрацией, и фильтрат концентрировали. Остаток подвергали хроматографии (силикагель, этилацетат в гексанах, 0-40%) с получением 2,6-дихлортиазоло[4,5-с]пиридина (3,62 г, 28,8% за 2 стадии). LC-MS m/z 205,1, 207,1, 209,1 [M+H]⁺, RT 1,27 мин.

Стадия 3. Смесь 2,6-дихлортиазоло[4,5-с]пиридина (3,62 г, 17,7 ммоль), N,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амина дигидрохлорида (4,51 г, 18,5 ммоль), Cs₂CO₃ (25,9 г, 79,5 ммоль) и ацетонитрила (35 мл) перемешивали при 50°C в течение 24 часов. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток подвергали хроматографии (силикагель, MeOH в CH₂Cl₂ 0-20%) с получением 6-хлор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (4,92 г, 82,2%) в виде желтовато-белого порошка.

LC-MS m/z 339,2, 341,3 [M+H]⁺, RT 0,99 мин; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,54 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J=0,6 Гц, 1H), 4,42 (уш.с, 1H), 3,09 (с, 3H), 1,79 (дд, J=12,6, 3,5 Гц, 2H), 1,43-1,56 (м, 2H), 1,38 (с, 6H), 1,26 (уш.с, 6H).

Стадия 4. К смеси 6-хлор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (0,169 г, 0,50 ммоль), 7-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индазола (0,166 г, 0,60 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,042 г, 0,050 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) в атмосфере аргона добавляли K₂CO₃ (0,63 мл, 1,3 ммоль, 2,0 M). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов и охлаждали, и разбавляли этилацетатом. Осадок удаляли фильтрацией, и фильтрат концентрировали. Остаток подвергали хроматографии (силикагель, MeOH в CH₂Cl₂, 0-20%) с получением, после растирания с этиловым эфиром, 6-(7-фтор-2-метилиндазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (180 мг, 79,8%).

LC-MS m/z 453,4 [M+H]⁺, RT 0,88 мин; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,87 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=12,8, 1,4 Гц, 1H), 4,55 (уш.с, 1H), 4,27 (с, 3H), 3,14 (с, 3H), 1,02-1,89 (м, 16H).

Используя методику, описанную для примера 27 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

045014

Соединение	Данные
27	MS m/z 378,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄): δ: 8,78 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,92 (д, J=9 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=9 Гц, 1,5 Гц, 1H), 4,10-4,30 (уш.с, 1H), 4,36 (с, 3H), 3,61-3,68 (м, 2H), 3,24-3,30 (м, 5H), 2,24-2,33 (м, 2H), 2,17-2,21 (м, 2H).
30	MS m/z 393,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄): δ: 8,76 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 4,60-4,80 (уш.с, 1H), 4,34 (с, 3H), 3,61-3,68 (м, 2H), 3,23-3,33 (м, 5H), 2,72 (с, 3H), 2,17-2,31 (м, 4H).
31	MS m/z 449,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄): δ: 8,72 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 4,60 (уш.с, 1H), 4,27 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,01-2,06 (м, 2H), 1,90-2,00 (м, 2H), 1,69 (с, 6H), 1,48 (с, 6H).
32	MS m/z 435,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄): δ: 8,71 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,94 (дд, J=9 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9 Гц, 1H), 4,58 (уш.с, 1H), 4,26 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 1,80-1,84 (м, 2H), 1,60-1,65 (м, 2H), 1,41 (с, 6H), 1,28 (с, 6H).
87	LC-MS m/z 435,4 [M+H] ⁺ , RT 0,75 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,78-8,87 (м, 2H), 7,92 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=9,5, 1,6 Гц, 1H), 7,56 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 4,43 (уш.с, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,81 (дд, J=12,6, 3,5 Гц, 2H), 1,14-1,64 (м, 14H).
88	LC-MS m/z 449,5 [M+H] ⁺ , RT 0,80 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,85 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,52 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,40-4,92 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,50 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,80-1,92 (м, 2H), 1,28-1,78 (м, 14H).

045014

89	LC-MS m/z 436,4 [M+H] ⁺ , RT 0,84 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,86 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,60 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,16 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=9,5, 0,6 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 4,53 (уш.с, 1H), 3,14 (с, 3H), 2,53 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,83 (дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,27-1,71 (м, 14H).
90	LC-MS m/z 450,4 [M+H] ⁺ , RT 0,85 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,87 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,61 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,74 (д, J=0,6 Гц, 1H), 4,78 (уш.с, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,72 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,54 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,83-1,91 (м, 2H), 1,41-1,81 (м, 14H).
105	LC-MS m/z 436,4 [M+H] ⁺ , RT 0,76 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 9,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,85 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,52 (уш.с, 1H), 3,12-3,16 (м, 3H), 2,53 (д, J=0,9 Гц, 3H), 1,83 (уш.дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,23-1,76 (м, 14H).
116	LC-MS m/z 503,3 [M+H] ⁺ , RT 0,96 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,89 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,48 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,03 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,47 (уш.с, 1H), 4,31 (с, 3H), 3,14 (с, 3H), 1,83 (дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,21-1,69 (м, 14H).
117	LC-MS m/z 460,4 [M+H] ⁺ , RT 0,93 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,88 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,54 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,43 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,00 (д, J=0,6 Гц, 2H), 4,48 (уш.с, 1H), 4,32 (с, 3H), 3,12-3,16 (с, 3H), 1,83 (уш.дд, J=12,1, 3,0 Гц, 2H), 1,18-1,73 (м, 14H).
136	LC-MS m/z 436,3 [M+H] ⁺ , RT 0,92 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 9,09-9,11 (м, 1H), 8,84 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=9,3, 1,7 Гц, 1H), 7,91-7,93 (м, 1H), 7,66 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,41 (уш.с, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 1,79 (дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,19-1,52 (м, 14H).
147	LC-MS m/z 453,2 [M+H] ⁺ , RT 0,85 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,08 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,89 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=12,8, 1,4 Гц, 1H), 4,37 (уш.с, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,41-1,80 (м, 4H), 1,01-1,38 (м, 12H).
179	LC-MS m/z 460,2 [M+H] ⁺ , RT 0,94 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,48 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,48-8,53 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 4,39 (уш.с, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,33-2,46 (м, 3H), 0,90-1,80 (м, 16H).

045014

198	LC-MS m/z 404,2 [M+H] ⁺ , RT 0,84 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,69 (с, 1H), 9,00 (уш.с, 2H), 8,84 (уш.с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 4,48 (уш.с, 1H), 3,33-3,46 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,09-2,24 (м, 2H), 1,86-1,99 (м, 2H), 1,34-1,70 (м, 2H).
199	LC-MS m/z 416,2 [M+H] ⁺ , RT 0,84 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,68 (д, J=1,3 Гц, 1H), 9,16-9,33 (м, 2H), 8,96 (уш.д, J=6,6 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 4,18-4,34 (м, 1H), 4,05 (уш.с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,21 (уш.д, J=13,6 Гц, 2H), 1,94-2,08 (м, 4H), 1,89 (уш.т, J=1,0 Гц, 2H).
203	LC-MS m/z 430,2 [M+H] ⁺ , RT 0,89 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,60-9,73 (м, 2H), 9,11 (уш.с, 1H), 8,73-8,86 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 4,65 (уш.с, 1H), 4,11 (уш.с, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,37 (уш.т, J=11,5 Гц, 2H), 1,93-2,16 (м, 4H), 1,81-1,92 (м, 2H).
204	LC-MS m/z 423,2 [M+H] ⁺ , RT 0,80 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,52 (уш.д, J=9,8 Гц, 1H), 9,34-9,47 (м, 1H), 9,01 (уш.д, J=10,7 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,37 (уш.д, J=11,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 4,65 (уш.с, 1H), 4,11 (уш.с, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,47-2,53 (с, 3H, перекрывается пиком DMSO-d ₆), 2,34 (уш.т, J=11,5 Гц, 2H), 1,94-2,12 (м, 4H), 1,80-1,91 (м, 2H).
205	LC-MS m/z 423,2 [M+H] ⁺ , RT 0,87 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,82 (уш.д, J=8,8 Гц, 1H), 9,19 (уш.с, 1H), 8,80-8,91 (м, 2H), 8,73 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,29 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=12,9, 1,3 Гц, 1H), 4,57-4,84 (м, 1H), 4,25 (с, 3H), 4,02-4,20 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,43 (уш.т, J=11,7 Гц, 2H), 1,78-2,13 (м, 6H).
206	LC-MS m/z 430,2 [M+H] ⁺ , RT 0,90 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,63 (уш.д, J=8,8 Гц, 1H), 9,08 (уш.д, J=8,8 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,78 (с, 2H), 8,71 (с, 1H), 8,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,66 (уш.с, 1H), 4,28 (с, 3H), 4,12 (уш.с, 2H), 3,14 (с, 3H), 2,37 (уш.т, J=11,5 Гц, 2H), 1,93-2,14 (м, 4H), 1,80-1,94 (м, 2H).
211	LC-MS m/z 409,2 [M+H] ⁺ , RT 0,83 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,87-9,23 (м, 2H), 8,70-8,87 (м, 2H), 8,63-8,69 (м, 1H), 8,61 (уш.с, 1H), 8,24 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,73 (д, J=12,9 Гц, 1H), 4,19-4,32 (м, 4H), 4,06 (уш.с, 2H), 2,16-2,28 (м, 2H), 1,79-2,10 (м, 6H).

045014

212	LC-MS m/z 409,3 [M+H] ⁺ , RT 0,78 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,44 (с, 1H), 9,13-9,31 (м, 2H), 8,90 (уш.д, J=6,6 Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,41 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,16-4,31 (м, 1H), 3,95-4,16 (м, 2H), 2,47-2,53 (с, 3H, перекрывается пиком DMSO-d ₆), 2,13-2,29 (м, 2H), 1,77-2,09 (м, 6H).
213	LC-MS m/z 416,2 [M+H] ⁺ , RT 0,87 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,01-9,21 (м, 2H), 8,94 (уш.с, 1H), 8,69-8,85 (м, 3H), 8,62 (с, 1H), 8,54 (д, J=1,3 Гц, 1H), 4,19-4,38 (м, 4H), 4,06 (уш.с, 2H), 2,15-2,29 (м, 2H), 1,79-2,09 (м, 6H).
214	LC-MS m/z 404,2 [M+H] ⁺ , RT 0,88 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,99 (уш.с, 2H), 8,79-8,82 (м, 2H), 8,77 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,58 (д, J=1,0 Гц, 1H), 4,48 (уш.с, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,33-3,45 (м, 2H), 3,02-3,18 (м, 5H), 2,08-2,24 (м, 2H), 1,87-1,99 (м, 2H).
215	LC-MS m/z 397,3 [M+H] ⁺ , RT 0,77 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,46 (с, 1H), 9,24-9,35 (м, 1H), 9,13-9,22 (м, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,45 (уш.д, J=12,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 4,47 (уш.с, 1H), 3,32-3,43 (м, 2H), 3,09 (с, 5H), 2,52 (с, 3H), 2,13-2,32 (м, 2H), 1,84-2,00 (м, 2H).
216	LC-MS m/z 397,3 [M+H] ⁺ , RT 0,84 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,98-9,20 (м, J=12,9 Гц, 2H), 8,79 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=13,2, 0,9 Гц, 1H), 4,45 (уш.с, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,33-3,49 (м, 2H), 3,01-3,21 (м, 5H), 2,08-2,28 (м, 2H), 1,85-2,02 (м, 2H).
222	LC-MS 446,4 m/z [M+H] ⁺ , RT 0,91 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,50 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,52 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,42-8,46 (м, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,35-8,41 (м, 1H), 8,40 (уш.с, 1H), 7,96 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,22 (уш.с, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,95 (уш.с, 2H), 0,97-1,41 (м, 14H).
223	LC-MS m/z 417,3 [M+H] ⁺ , RT 0,90 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,70 (с, 1H), 9,51 (уш.д, J=9,8 Гц, 1H), 9,23-9,45 (м, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 5,44-5,61 (м, 1H), 4,13 (уш.с, 2H), 2,42-2,48 (м, 5H), 1,95-2,18 (м, 6H).

045014

232	LC-MS m/z 439,3 [M+H] ⁺ , RT 0,87 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,12 (уш.д, J=11,7 Гц, 1H), 8,81 (уш.с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,62 (уш.д, J=2,2 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,23 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,15 (уш.д, J=13,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,35 (уш.с, 1H), 4,23 (с, 3H), 2,18 (уш.дд, J=13,2, 3,2 Гц, 2H), 1,59 (уш.т, J=12,6 Гц, 2H), 1,39-1,53 (м, 12H).
233	LC-MS m/z 446,3 [M+H] ⁺ , RT 0,89 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,93 (уш.с, 1H), 8,77 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,65-8,74 (м, 2H), 8,48-8,63 (м, 3H), 7,99 (уш.с, 1H), 4,23-4,43 (м, 4H), 2,07-2,30 (м, 2H), 1,22-1,79 (м, 14H).
234	LC-MS m/z 439,3 [M+H] ⁺ , RT 0,81 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,09 (с, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,51-8,64 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,97-8,23 (м, 1H), 7,84-7,96 (м, 1H), 7,74 (уш.д, J=12,9 Гц, 1H), 4,32 (уш.с, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,07-2,23 (м, 2H), 1,23-1,73 (м, 14H).
238	LC-MS m/z 444,4 [M+H] ⁺ , RT 0,91 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,86 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,53 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,43 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,0 Гц, 1H), 4,64 (уш.с, 1H), 4,31 (с, 3H), 3,49 (уш.с, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,48 (уш.с, 3H), 2,17-2,33 (м, 2H), 1,42-2,11 (м, 6H).
239	LC-MS m/z 437,4 [M+H] ⁺ , RT 0,89 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,82 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,65 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,89 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,41-7,50 (м, 2H), 4,83 (уш.с, 1H), 3,61 (уш.с, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,59 (уш.с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,32(уш.с, 2H), 1,43-2,21 (м, 6H).
240	LC-MS m/z 444,5 [M+H] ⁺ , RT 0,91 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 9,02 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,81 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,59 (уш.с, 1H), 3,45 (уш.с, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,45 (уш.с, 3H), 2,14-2,35 (м, 2H), 1,66-2,03 (м, 6H).
241	LC-MS m/z 437,5 [M+H] ⁺ , RT 0,88 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,85 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,00 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,97 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=12,6, 1,3 Гц, 1H), 4,63 (уш.с, 1H), 4,27 (с, 3H), 3,49 (уш.с, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,48 (уш.с, 3H), 2,10-2,30 (м, 2H), 1,53-2,08 (м, 6H).
244	LC-MS m/z 430,5 [M+H] ⁺ , RT 0,90 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,58 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,38 (уш.д, J=1,0 Гц, 1H), 4,26 (с, 3H), 4,03-4,24 (м, 1H), 3,23-3,61 (м, 5H), 2,30-2,45 (м, 2H), 1,94-2,19 (м, 3H), 1,64-1,89 (м, 3H).

045014

245	LC-MS m/z 430,4 [M+H] ⁺ , RT 0,90 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,50 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,60 (уш.д, J=5,4 Гц, 1H), 8,52 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,97 (д, J=0,6 Гц, 1H), 4,14-4,33 (м, 1H), 3,83 (уш.с, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,58-2,71 (м, 2H), 2,36-2,45 (м, 3H), 2,13-2,28 (м, 3H), 1,84-2,07 (м, 3H).
246	LC-MS m/z 421,0 [M-H] ⁻ , RT 0,86 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,67 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,55 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,39-8,50 (м, 2H), 8,22 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=13,6, 1,3 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,78 (уш.с, 1H), 3,27-3,36 (м, 5H), 2,53-2,72 (м, 2H), 2,08-2,34 (м, 3H), 1,75-2,06 (м, 3H).
247	LC-MS m/z 421,3 [M-H] ⁻ , RT 0,82 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,08 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,68 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,59 (уш.д, J=5,7 Гц, 1H), 8,39 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,88-7,90 (м, 1H), 7,74 (дд, J=12,8, 1,4 Гц, 1H), 4,15-4,33 (м, 1H), 3,85 (уш.с, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,64 (уш.с, 2H), 2,31-2,43 (м, 3H), 2,12-2,31 (м, 3H), 1,87-2,10 (м, 3H).
251	LC-MS m/z 444,4 [M+H] ⁺ , RT 0,86 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,71 (уш.д, J=11,0 Гц, 1H), 9,65 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,01 (уш.д, J=10,7 Гц, 1H), 8,81 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,61 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 5,30 (уш.с, 1H), 3,75 (уш.с, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,47-2,53 (м, 2H), перекрывается пиком DMSO-d ₆), 2,46 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,72-2,15 (м, 8H).
252	LC-MS m/z 444,4 [M+H] ⁺ , RT 0,87 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,58 (уш.д, J=11,0 Гц, 1H), 8,90-9,00 (м, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,78 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,58 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,27 (уш.с, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,76 (уш.с, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,40-2,48 (м, 2H), 1,72-2,14 (м, 8H).
253	LC-MS m/z 437,4 [M+H] ⁺ , RT 0,83 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,82 (уш.д, J=10,4 Гц, 1H), 9,08 (уш.д, J=10,4 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=13,2, 1,3 Гц, 1H), 5,29 (уш.с, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,75 (уш.с, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,51-2,58 (м, 2H), 1,68-2,19 (м, 8H).
260	LC-MS m/z 419,4 [M+H] ⁺ , RT 0,73 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,76 (уш.д, J=11,3 Гц, 1H), 9,59 (дд, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 9,04 (уш.с, 1H), 8,84 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,64 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,55 (дд, J=9,6, 1,7 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,00 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,92 (уш.с, 1H), 3,75 (уш.с, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,52 (д, J=1,3 Гц, 3H), 2,44-2,48 (м, 2H), 1,75-2,15 (м, 8H).

045014

261	LC-MS m/z 433,5 [M+H] ⁺ , RT 0,75 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,85 (уш.д, J=11,3 Гц, 1H), 9,43 (с, 1H), 9,09 (уш.д, J=9,5 Гц, 1H), 8,82 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,16 (д, J=0,9 Гц, 1H), 5,32 (уш.с, 1H), 3,74 (уш.с, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,51-2,57 (м, J=0,9 Гц, 5H), 1,74-2,15 (м, 8H).
262	LC-MS m/z 419,5 [M+H] ⁺ , RT 0,76 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,71 (уш.д, J=10,7 Гц, 1H), 9,00 (уш.д, J=8,2 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,76 (уш.с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,37-8,45 (м, 1H), 7,87 (дд, J=9,1, 1,3 Гц, 1H), 7,77 (д, J=9,1 Гц, 1H), 5,27 (уш.с, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,76 (уш.с, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,47-2,53 (м, 2H, перекрывается пиком DMSO-d ₆), 1,68-2,16 (м, 8H).
263	LC-MS m/z 433,5 [M+H] ⁺ , RT 0,79 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,10 (уш.д, J=10,7 Гц, 1H), 9,29 (уш.д, J=10,7 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,27 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 5,37 (уш.с, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,74 (уш.с, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,54-2,66 (м, 5H), 1,75-2,19 (м, 8H).
264	LC-MS m/z 449,5 [M+H] ⁺ , RT 0,77 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,66 (уш.д, J=12,0 Гц, 1H), 8,97 (уш.д, J=11,7 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,82 (уш.с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,95 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,30 (уш.с, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,95-4,11 (м, 3H), 3,77 (уш.с, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,47-2,53 (м, 2H, перекрывается пиком DMSO-d ₆), 1,76-2,16 (м, 8H).
266	LC-MS m/z 460,5 [M+H] ⁺ , RT 0,81 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,29 (уш.д, J=5,0 Гц, 1H), 9,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,99 (уш.д, J=6,9 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,69-8,77 (м, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,13 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,26-4,45 (м, 1H), 2,69 (д, J=5,4 Гц, 3H), 2,47 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,22 (дд, J=13,2, 3,5 Гц, 2H), 2,06 (уш.т, J=12,8 Гц, 2H), 1,55 (с, 6H), 1,43 (с, 6H).
267	LC-MS m/z 453,5 [M+H] ⁺ , RT 0,70 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,42 (уш.д, J=5,0 Гц, 1H), 9,48 (д, J=1,3 Гц, 1H), 9,09 (уш.д, J=6,9 Гц, 1H), 8,74 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,53-8,63 (м, 1H), 8,43-8,51 (м, 1H), 8,17-8,37 (м, 1H), 4,26-4,47 (м, 1H), 2,68 (д, J=5,0 Гц, 3H), 2,53 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,22 (дд, J=13,6, 3,5 Гц, 2H), 2,03-2,15 (м, 2H), 1,55 (с, 6H), 1,43 (с, 6H).
268	LC-MS m/z 460,6 [M+H] ⁺ , RT 0,82 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,21 (уш.д, J=5,0 Гц, 1H), 9,18 (уш.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,75-8,79 (м, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,53 (д, J=1,3 Гц, 1H), 4,37 (уш.с, 1H), 4,24-4,33 (м, 3H), 2,70 (д, J=5,0 Гц, 3H), 2,24 (уш.дд, J=13,4, 3,3 Гц, 2H), 2,00-2,12 (м, 2H), 1,54 (с, 6H), 1,43 (с, 6H).

045014

269	LC-MS m/z 453,5; [M+H] ⁺ , RT 0,78 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,31 (уш.д, J=4,7 Гц, 1H), 9,40 (уш.с, 1H), 8,71-8,79 (м, 3H), 8,28 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=12,9, 1,6 Гц, 1H), 4,39 (уш.с, 1H), 4,25 (с, 3H), 2,70 (д, J=5,0 Гц, 3H), 2,24 (дд, J=13,6, 3,5 Гц, 2H), 2,00-2,19 (м, 2H), 1,55 (с, 6H), 1,43 (с, 6H).
270	LC-MS m/z 458,5 [M+H] ⁺ , RT 0,82 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,49 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,46-8,55 (м, 2H), 7,96 (д, J=0,9 Гц, 1H), 5,04 (уш.с, 1H), 3,32 (уш.с, 5H), 3,08 (с, 3H), 2,95 (уш.с, 2H), 2,40 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,44-2,32 (м, 8H).
271	LC-MS m/z 451,5 [M+H] ⁺ , RT 0,71 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,82 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,65 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,88 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H), 5,31 (уш.с, 1H), 3,27 (уш.с, 2H), 3,13-3,22 (м, 3H), 2,75 (уш.с, 3H), 2,50 (д, J=0,6 Гц, 3H), 2,03-2,33 (м, 4H), 1,45-1,97 (м, 6H).
272	LC-MS m/z 458,5 [M+H] ⁺ , RT 0,83 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,87 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,53 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,36-8,49 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,00 (д, J=0,6 Гц, 1H), 5,26 (уш.с, 1H), 4,32 (с, 3H), 3,26 (уш.с, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,74 (уш.с, 3H), 2,03-2,34 (м, 4H), 1,46-1,97 (м, 6H).
273	LC-MS m/z 451,5 [M+H] ⁺ , RT 0,80 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,86 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,00 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=12,9, 1,3 Гц, 1H), 5,19 (уш.с, 1H), 4,27 (с, 3H), 3,09-3,26 (м, 5H), 2,70 (уш.с, 3H), 2,02-2,28 (м, 4H), 1,62-1,95 (м, 6H).
285	MS m/z [M+H] ⁺ 458,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,49 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,73 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,52 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,49 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,41 (уш.с, 1H), 3,25-3,39 (м, 1H), 2,97-3,11 (м, 3H), 2,37-2,45 (м, 3H), 1,46-1,87 (м, 8H), 1,21 (с, 6H).
286	MS m/z [M+H] ⁺ 451,5; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,05-10,14 (м, 1H), 9,44-9,50 (м, 1H), 9,15-9,24 (м, 1H), 8,81-8,87 (м, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,45 (уш.д, J=12,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 4,57-4,85 (м, 1H), 3,12-3,19 (м, 3H), 2,51-2,53 (м, 3H), 2,27-2,36 (м, 2H), 2,03-2,14 (м, 2H), 1,83-1,97 (м, 4H), 1,48 (с, 6H).
287	MS m/z [M+H] ⁺ 458,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,77 (д, J=1,58 Гц, 1H), 8,74 (д, J=0,63 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,59 (д, J=1,58 Гц, 1H), 8,55 (д, J=0,63 Гц, 1H), 4,31-4,52 (м, 1H), 4,24-4,28 (м, 3H), 2,95-3,10 (м, 3H), 1,48-1,86 (м, 8H), 1,20 (с, 6H), NH протон не обнаруживался.

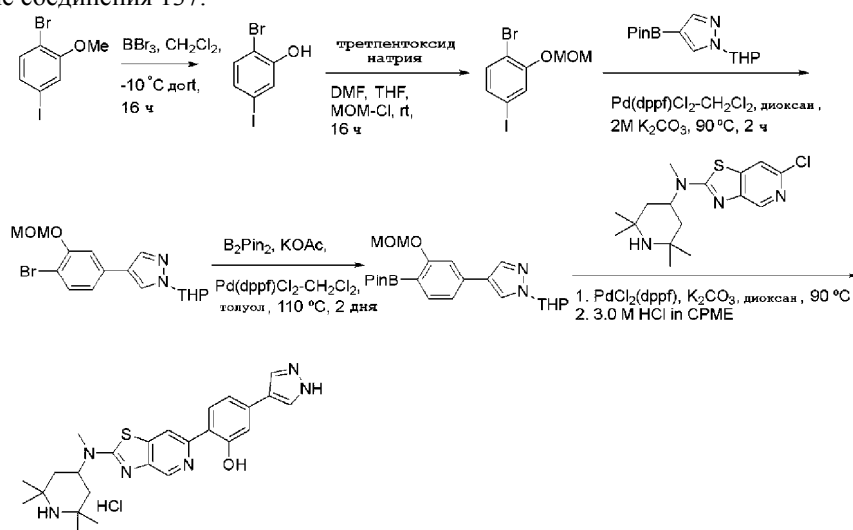
045014

296	MS m/z [M+H] ⁺ 450,5; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,43-9,58 (м, 1H), 8,80 (д, J =0,63 Гц, 3H), 8,54-8,61 (м, 1H), 8,41-8,49 (м, 1H), 4,61-4,88 (м, 1H), 3,03-3,19 (м, 3H), 2,81-2,99 (м, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,06-2,18 (м, 2H), 1,82-1,92 (м, 2H), 1,44-1,60 (м, 12H).
297	MS m/z [M+H] ⁺ 449,5; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,38-9,53 (м, 1H), 8,71-8,87 (м, 2H), 8,57 (с, 1H), 8,34-8,48 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 4,61-4,81 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,44 (д, J =0,95 Гц, 3H), 2,03-2,16 (м, 2H), 1,83-1,95 (м, 2H), 1,48-1,57 (м, 12H).
298	MS m/z [M+H] ⁺ 451,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,72 (д, J =0,95 Гц, 1H), 8,55 (д, J =2,84 Гц, 1H), 8,49 (д, J =0,63 Гц, 1H), 8,24 (д, J =0,95 Гц, 1H), 7,80 (дд, J =13,87, 1,26 Гц, 1H), 4,32-4,54 (м, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 1,50-1,88 (м, 8H), 1,22 (с, 6H), NH протон не обнаруживался.
299	MS m/z [M+H] ⁺ 447,5; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,98-9,03 (м, 1H), 8,72 (д, J =0,63 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,70-7,75 (м, 2H), 4,41 (уш.с, 1H), 2,52 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,34 (д, J =1,00 Гц, 3H), 1,47-1,82 (м, 8H), 1,18 (с, 6H), NH протон не обнаруживался.
300	MS m/z [M+H] ⁺ 433,5; ¹ H ЯМР (MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,17 (дд, J =1,89, 0,95 Гц, 1H), 8,73 (д, J =0,63 Гц, 1H), 8,42 (д, J =0,63 Гц, 1H), 7,85 (дд, J =9,46, 1,89 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,50 (д, J =9,46 Гц, 1H), 4,37 (уш.с, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,27-2,41 (м, 3H), 1,44-1,85 (м, 8H), 1,18 (с, 6H), NH протон не обнаруживался.
301	MS m/z [M+H] ⁺ 459,4; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,77 (с, 1H), 8,48 (д, J =1,00 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,29-8,38 (м, 1H), 4,90-5,04 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,01-2,41 (м, 8H), 1,57 (с, 6H), NH протон не обнаруживался.
302	MS m/z [M+H] ⁺ 441,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,36 (уш.д, J =12,30 Гц, 1H), 8,62-8,81 (м, 2H), 8,48 (уш.с, 1H), 8,32 (уш.д, J =11,98 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 4,55-4,83 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,45 (уш.д, J =1,26 Гц, 3H), 2,01-2,15 (м, 2H), 1,81-1,95 (м, 2H), 1,51 (д, J =10,40 Гц, 12H).
305	MS m/z [M+H] ⁺ 441,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,63 (д, J =0,63 Гц, 1H), 8,35 (д, J =0,95 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 6,90 (д, J =1,26 Гц, 1H), 4,23-4,51 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,44 (д, J =1,26 Гц, 3H), 1,40-1,72 (м, 4H), 1,27 (уш.с, 6H), 1,12 (уш.с, 6H), NH протон не обнаруживался.

308	MS m/z [M+H] ⁺ 442,5; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,45 (уш.д, J =12,30 Гц, 1H), 8,79-8,98 (м, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,40 (уш.д, J =11,35 Гц, 1H), 4,60-4,80 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,01-2,19 (м, 2H), 1,81-1,94 (м, 2H), 1,52 (уш.д, J =6,62 Гц, 12H).
322	MS m/z [M+H] ⁺ 448,5; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,69 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 4,27-4,50 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,43-1,80 (м, 8H), 1,18 (с, 6H), NH протон не обнаруживался.
325	MS m/z [M+H] ⁺ 478,2; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,70 (д, J =1,5 Гц, 1H), 9,10 (д, J =1,5 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,26 (д, J =1,2 Гц, 1H), 5,37-5,51 (м, 1H), 5,05 (д, J =48,5 Гц, 1H), 3,33 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,49 (т, J =13,4 Гц, 1H), 2,10 (дд, J =13,4, 3,7 Гц, 1H), 1,75 (д, J =0,9 Гц, 3H), 1,71 (с, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,59 (д, J =2,1 Гц, 3H); 1 NH не обнаруживался.
326	MS m/z [M+H] ⁺ 469,2; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,30 (д, J =0,9 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,49 (дд, J =11,3, 0,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J =0,6 Гц, 1H), 5,17-5,30 (м, 1H), 5,02-5,14 (м, 1H), 3,31 (д, J =1,5 Гц, 3H), 2,64 (д, J =0,6 Гц, 3H), 2,50 (уш.т, J =13,3 Гц, 1H), 2,33-2,42 (м, 2H), 2,15 (уш.дд, J =13,6, 5,6 Гц, 2H), 2,05 (с, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,63 (с, 3H); 1NH не обнаруживался.
377	MS m/z [M+H] ⁺ 432,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,77 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 4,26 (с, 3H), 4,00-4,16 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,84-2,95 (м, 1H), 1,97-2,27 (м, 5H), 1,79-1,95 (м, 1H), 1,65-1,79 (м, 2H), 1,49-1,63 (м, 1H), 1,06 (д, J =6,1 Гц, 3H).
378	MS m/z [M+H] ⁺ 425,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,72 (с, 1H), 8,54 (д, J =1,8 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,80 (д, J =13,7 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,96-4,14 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,84-2,93 (м, 1H), 2,09-2,24 (м, 4H), 1,97-2,08 (м, 1H), 1,80-1,93 (м, 1H), 1,65-1,76 (м, 2H), 1,48-1,62 (м, 1H), 1,05 (д, J =6,1 Гц, 3H).
379	MS m/z [M+H] ⁺ 432,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,50 (д, J =1,5 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,53 (д, J =1,5 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 3,98-4,21 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,84-2,99 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,47-2,31 (м, 9H), 1,08 (уш.д, J =5,2 Гц, 3H).
380	MS m/z [M+H] ⁺ 425,4; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,21 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,37-8,45 (м, 2H), 8,10 (уш.с, 1H), 4,63-4,74 (м, 1H), 3,66-3,75 (м, 1H), 3,23-3,61 (м, 2H), 3,14-3,22 (м, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,00-2,37 (м, 4H), 1,48 (д, J =6,1 Гц, 3H).

Пример 28.

Получение соединения 137.



Стадия 1. 1-Бром-4-йод-2-метоксибензол (50 г, 160 ммоль) суспендировали в дихлорметане (75 мл) при -10°C . Добавляли через трубочку трибромид бора (250 мл, 250 ммоль, 1М в CH_2Cl_2), в течение 30 минут, при этом внутренняя температура оставалась ниже 0°C на протяжении всей операции добавления. После добавления, смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и затем при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли порциями 10% водный раствор Na_2CO_3 (250 мл). Смесь затем распределяли между H_2O и дихлорметаном. Слой дихлорметана сушили над MgSO_4 и затем фильтровали. 2-Бром-5-йодфенол (46 г, 96%) получали из фильтрата в виде розовато-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 9,24 (уш.с, 1H), 7,38 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J=8,5$ Гц, 2 Гц, 1H).

Стадия 2. 2-Бром-5-йодфенол (54,9 г, 184 ммоль), растворяли в DMF (240 мл) при 0°C . Затем добавляли по каплям третпентоксид натрия (2,5 М в THF, 90 мл, 230 ммоль). После завершения операции добавления, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Добавляли по каплям хлорметилметиловый эфир (18 мл, 225 ммоль) в течение 30 минут. Смесь подогревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Смесь разбавляли 1,5 л H_2O и экстрагировали в EtOAc (2×400 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (300 мл) и затем солевым раствором. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали через слой силикагеля, используя CH_2Cl_2 в гексанах (0-10%), с получением 1-бром-4-йод-2-(метоксиметокси)бензола (61 г, 97%) в виде прозрачной жидкости.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 7,56 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=8$ Гц, 2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,50 (с, 3H).

Стадия 3. 1-Бром-4-йод-2-(метоксиметокси)бензол (49 г, 143 ммоль), 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (48,4 г, 174 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -дихлорметан (3,1 г, 3,6 ммоль), диоксан (500 мл) и водный раствор K_2CO_3 (350 мл, 350 ммоль, 1М) нагревали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем распределяли между H_2O и EtOAc. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексанах, 20-50%), затем растирание с гексанами давали 4-(4-бром-3-(метоксиметокси)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (40,4 г, 77%) в виде желтовато-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 8,22 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,55 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=8,5$ Гц, 2 Гц, 1H), 5,44 (дд, $J=9,5$ Гц, 2,5 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,01 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,1-2,23 (м, 1H), 2,0-2,1 (м, 2H), 1,7-1,8 (м, 1H), 1,6-1,7 (м, 2H).

Стадия 4. Ацетат калия (22 г, 224 ммоль) осушали досуха при 180°C в течение 2 часов, и затем колбу заполняли аргоном. Добавляли 4-(4-бром-3-(метоксиметокси)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (20 г, 54,5 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -дихлорметан (1,22 г, 1,47 ммоль), бис(пинаколато)дифторид (20,8 г, 81,9 ммоль) и осушенный толуол (200 мл). Эту смесь нагревали при 110°C в течение 2 дней. Смесь фильтровали через целит, элюируя эфиром. Фильтрат концентрировали под вакуумом, повторно растворяли в эфире и снова фильтровали через целит для удаления твердых примесей. Очистка хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексанах, 20-50%) давала неочищенный продукт (12 г), который практически не содержал протодеборонированного побочного продукта. Неочищенный продукт растворяли в эфире (100 мл) и промывали водным раствором NaHCO_3 ($2 \times 1,5$ л), солевым раствором, сушили над MgSO_4 и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением чистого продукта (7,05 г).

г, 32%) в виде стеклообразного твердого вещества.

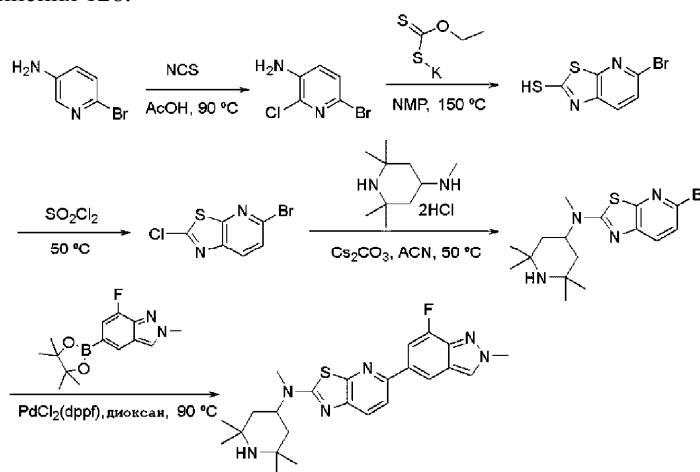
¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ: 8,24 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,65 (д, J=8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8 Гц, 1,5 Гц, 1H), 5,45 (дд, J=10 Гц, 2,5 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,01 (м, 1H), 3,69-3,74 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,15-2,2 (м, 1H), 2,0-2,1 (м, 2H), 1,7-1,8 (м, 1H), 1,6-1,68 (м, 2H), 1,35 (с, 12H).

Стадия 5. К смеси 6-хлор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (169 мг, 0,50 ммоль), 3-[3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-тетрагидропирин-2-ил-пиразола (249 мг, 0,60 ммоль), PdCl₂(dppf) (50 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) в атмосфере аргона добавляли K₂CO₃ (0,63 мл, 1,3 ммоль, 2,0 М). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов, охлаждали и затем разбавляли с помощью EtOAc. Осадок удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали и проводили хроматографию (MeOH в CH₂Cl₂, 0-20%) с получением продукта, который обрабатывали с помощью HCl (5 мл, 3 М в CPME) при комнатной температуре в течение ночи. Осадок собирали фильтрацией и сушили с получением 2-[2-[метил-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)амино]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил]-5-(1H-пиразол-3-ил)фенола гидрохлорида (102 мг, 41%).

LC-MS 463,2 m/z [M+H]⁺, RT 0,95 мин; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,50 (уш.д, J=11,3 Гц, 1H), 8,73-8,88 (м, 2H), 8,44 (уш.д, J=12,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 2H), 7,78 (уш.д, J=8,5 Гц, 1H), 7,21-7,31 (м, 2H), 4,65 (уш.с, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,12 (уш.т, J=12,8 Гц, 2H), 1,83-1,94 (м, 2H), 1,42-1,60 (м, 12H).

Пример 29.

Получение соединения 128.



Стадия 1. Смесь 6-бромпиридин-3-амина (11,7 г, 67,6 ммоль), 1-хлорпипролидин-2,5-диона (9,93 г, 74,4 ммоль) и уксусной кислоты (70 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли на ротаторном испарителе, и остаток промывали водой и сушили с получением 6-бром-2-хлорпиридин-3-амина (13,1 г, 93,4%). LC-MS m/z 207,1, 209,1 [M+H]⁺, RT: 1,12 мин.

Стадия 2. Смесь 6-бром-2-хлорпиридин-3-амина (13,1 г, 63,1 ммоль), калиевой соли этилксантогеновой кислоты (15,2 г, 94,8 ммоль) и NMP (60 мл) перемешивали при 150°C в течение 6 часов. Анализ методом LC/MS показывал исчезновение исходного пиридина. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли уксусную кислоту (10 мл), и затем разбавляли водой (500 мл). Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, сушили и непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 3. Полученный выше материал обрабатывали с помощью сульфурилхлорида (20 мл, 247,9 ммоль) и нагревали при 50°C в течение ночи, и смесь затем добавляли к льду и NaHCO₃/CH₂Cl₂ (~0,5 л). Осадок удаляли фильтрацией, и фильтрат концентрировали. Остаток подвергали хроматографии (силикагель, этилацетат в гексанах, 0-40%) с получением 5-бром-2-хлортиазоло[5,4-b]пиридина (3,94 г, 63,5%). LC-MS m/z 251,0 [M+H]⁺, RT: 1,44 мин.

Стадия 4. Смесь 6-бром-2-хлортиазоло[4,5-с]пиридина (3,94 г, 15,8 ммоль), N,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амина (2,82 г, 16,6 ммоль), Cs₂CO₃ (12,9 г, 39,6 ммоль) и ацетонитрила (32 мл) нагревали при 50°C в течение 24 часов. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток подвергали хроматографии (силикагель, MeOH в CH₂Cl₂ 0-20%) с получением 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амина (5,41 г, 89,4%) в виде желтовато-белого порошка. LC-MS m/z 383,2, 385,1 [M+H]⁺, RT: 1,02 мин.

Стадия 5. К смеси 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амина (95,8 мг, 0,25 ммоль), 7-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индазола (82,8 мг, 0,30 ммоль) и PdCl₂(dppf) (21 мг, 0,025 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) в атмосфере аргона добавляли K₂CO₃ (0,31 мл, 0,62 ммоль, 2,0 М). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов и охлаждали, и разбавляли этилацетатом. Осадок удаляли фильтрацией, и фильтрат концентрировали и проводили хроматографию (силикагель, MeOH в CH₂Cl₂, 0-20%) с получением, после растирания с этиловым эфиром, 5-(7-фтор-2-метил-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-

амина (65 мг, 57,5%).

LC-MS m/z 453,3 [M+H]⁺, RT 1,04 мин; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,04 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,99 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,64-7,77 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 4,46 (уш.с, 1H), 4,26 (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 1,82 (дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,16-1,60 (м, 14H).

Используя методику, описанную для примера 29 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

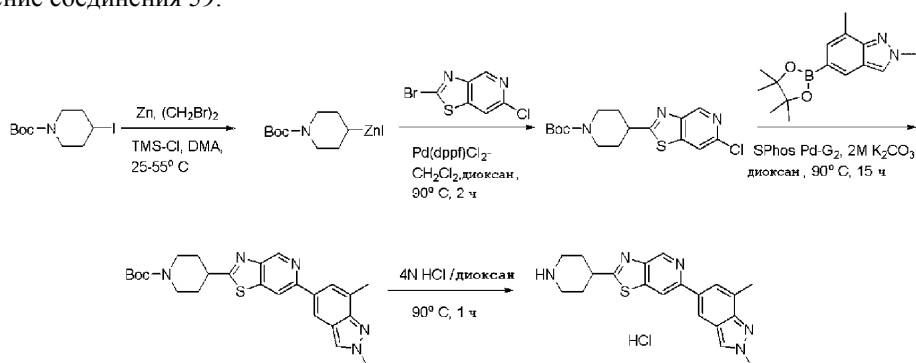
Соединение	Данные
25	MS m/z 435,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ: 8,42 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,99 (дд, J=9 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J=9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=9 Гц, 1H), 4,37 (уш.с, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 1,61-1,96 (м, 2H), 1,47-1,53 (м, 2H), 1,25 (с, 6H), 1,11 (с, 6H).
26	MS m/z 378,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ: 8,85-9,00 (м, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,99 (дд, J=9 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8 Гц, 1H), 4,40-4,48 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,37-3,42 (м, 2H), 3,10-3,18 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,08-2,20 (м, 2H), 1,90-1,95 (м, 2H).
36	MS m/z 393,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ: 8,97-9,12 (м, 2), 8,40 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,92 (д, J=9 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 4,44-4,53 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,35-3,45 (м, 2H), 3,10-3,18 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,12-2,21 (м, 2H), 1,90-1,95 (м, 2H).
129	LC-MS m/z 435,3 [M+H] ⁺ , RT 0,82 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,73-8,83 (м, 1H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=9,5, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,52 (уш.с, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,47 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,82 (дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,28-1,73 (м, 14H).
148	LC-MS m/z 460,3 [M+H] ⁺ , RT 1,04 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,79 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,59 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,43 (уш.с, 1H), 4,26 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 0,99-1,80 (м, 16H).
149	LC-MS m/z 463,3 [M+H] ⁺ , RT 1,02 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,59 (уш.д, J=11,3 Гц, 1H), 8,47 (уш.д, J=11,7 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,13-7,27 (м, 2H), 4,61 (уш.с, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,12 (уш.т, J=12,9 Гц, 2H), 1,85 (уш.дд, J=12,8, 3,0 Гц, 2H), 1,42-1,65 (м, 12H).
177	LC-MS m/z 453,2 [M+H] ⁺ , RT 0,87 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85-7,92 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=12,9, 1,3 Гц, 1H), 4,36 (уш.с, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,36 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,62 (уш.дд, J=11,8, 3,0 Гц, 2H), 1,47 (уш.т, J=12,1 Гц, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,09 (с, 6H).

178	LC-MS m/z 460,2 [M+H] ⁺ , RT 0,98 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,48 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,53 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,91-7,97 (м, 2H), 7,82 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,12-4,65 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,36-2,42 (м, 3H), 0,95-1,78 (м, 16H).
276	LC-MS m/z 430,4 [M+H] ⁺ , RT 0,84 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,42 (уш.д, J=10,4 Гц, 1H), 8,93-9,02 (м, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,67 (уш.с, 1H), 4,12 (уш.с, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,45 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,28-2,37 (м, 2H), 1,94-2,14 (м, 4H), 1,82-1,91 (м, 2H).
277	LC-MS m/z 423,4 [M+H] ⁺ , RT 0,74 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,68 (уш.д, J=10,1 Гц, 1H), 9,46 (с, 1H), 9,11 (уш.д, J=8,8 Гц, 1H), 8,46 (уш.д, J=12,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,68 (уш.с, 1H), 4,11 (уш.с, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,51 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,34-2,43 (м, 2H), 2,04-2,13 (м, 2H), 1,92-2,01 (м, 2H), 1,80-1,90 (м, 2H).
278	LC-MS m/z 430,4 [M+H] ⁺ , RT 0,89 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,28 (уш.д, J=10,4 Гц, 1H), 8,91 (уш.д, J=12,3 Гц, 1H), 8,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,59 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,65 (уш.с, 1H), 4,21-4,33 (м, 3H), 4,12 (уш.с, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,22-2,34 (м, 2H), 1,94-2,13 (м, 4H), 1,79-1,92 (м, 2H).
279	LC-MS m/z 444,4 [M+H] ⁺ , RT 0,87 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,57-9,70 (м, 2H), 8,97 (уш.д, J=11,0 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,08 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,33 (уш.с, 1H), 3,75 (уш.с, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,39-2,48 (м, 5H), 1,72-2,13 (м, 8H).
280	LC-MS m/z 437,5 [M+H] ⁺ , RT 0,76 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,87 (уш.д, J=10,1 Гц, 1H), 9,48 (д, J=0,9 Гц, 1H), 9,11 (уш.д, J=10,7 Гц, 1H), 8,49 (уш.д, J=12,0 Гц, 1H), 8,23 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,34 (уш.с, 1H), 3,74 (уш.с, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,51-2,58 (м, 5H), 1,72-2,18 (м, 8H).
281	LC-MS m/z 444,5 [M+H] ⁺ , RT 0,92 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,26 (уш.д, J=11,0 Гц, 1H), 8,77-8,88 (м, 2H), 8,70 (с, 1H), 8,60 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,29 (уш.с, 1H), 4,27 (с, 3H), 3,77 (уш.с, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,33-2,45 (м, 2H), 1,72-2,11 (м, 8H).
291	MS m/z [M+H] ⁺ 458,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,47 (д, J =1,58 Гц, 1H), 8,53 (д, J =1,58 Гц, 1H), 7,89-8,00 (м, 2H), 7,83 (д, J =8,51 Гц, 1H), 4,26-4,60 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,40 (д, J =0,63 Гц, 3H), 1,47-1,87 (м, 8H), 1,20 (с, 6H), NH протон не обнаруживался.
292	MS m/z [M+H] ⁺ 451,6; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,10 (д, J =1,58 Гц, 1H), 7,90-7,95 (м, 1H), 7,89 (дд, J =3,15, 0,95 Гц, 1H), 7,86 (д, J =8,51 Гц, 1H), 7,77 (дд, J =12,77, 1,42 Гц, 1H), 4,58-4,76 (м, 1H), 3,09 (с, 3H), 2,37 (д, J =1,00 Гц, 3H), 1,78-2,21 (м, 8H), 1,43 (уш.с, 6H), NH протон не обнаруживался.

293	MS m/z [M+H] ⁺ 458,5; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,78 (д, J =1,00 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,59 (д, J =1,58 Гц, 1H), 8,01 (д, J =8,51 Гц, 1H), 7,77-7,87 (м, J =8,51 Гц, 1H), 4,34-4,59 (м, 1H), 4,26 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 1,45-1,96 (м, 8H), 1,22 (уш.с, 6H), NH протон не обнаруживался.
294	MS m/z [M+H] ⁺ 451,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,55 (д, J =2,52 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,95 (д, J =8,51 Гц, 1H), 7,73-7,82 (м, 2H), 4,50 (уш.с, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 1,55-2,06 (м, 8H), 1,17-1,44 (м, 6H), NH протон не обнаруживался.
295	MS m/z [M+H] ⁺ 437,5; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,47 (уш.д, J =11,03 Гц, 1H), 8,91 (уш.д, J =11,67 Гц, 1H), 8,55 (д, J =2,52 Гц, 1H), 8,26 (д, J =0,95 Гц, 1H), 7,97 (д, J =8,51 Гц, 1H), 7,83 (д, J =8,51 Гц, 1H), 7,78 (дд, J =13,56, 1,26 Гц, 1H), 5,27 (уш.с, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,76 (уш.с, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,39-2,47 (м, 2H), 1,73-2,13 (м, 8H).

Пример 30.

Получение соединения 59.



Стадия 1. Порошок цинка (2,11 г, 32,3 ммоль) суспендировали в диметилацетамиде (5,2 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. К суспензии цинка добавляли по каплям смесь 1,2-дибромэтана (260 мкл, 3 ммоль) и TMSCl (365 мкл, 8,22 ммоль) с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже 45°C. После завершения операции добавления, реакционную смесь перемешивали в течение еще 15 минут, после чего внутренняя температура падала до 30°C. К этой смеси добавляли раствор трет-бутил 4-йодпиперидин-1-карбоксилата (8,25 г, 26 ммоль) в DMA (13 мл) при такой скорости, чтобы внутренняя температура не поднималась выше 55°C. После завершения добавления, смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Смесь фильтровали в инертной атмосфере аргона через стеклянную вату с получением 20 мл ~ 1M раствора йодида (1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)цинка(II) в DMA.

Стадия 2. Смесь 2-бром-6-хлортиазоло[4,5-с]пиридина (300 мг, 1,2 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (50 мг, 0,06 ммоль) и диоксана (2,5 мл) перемешивали в атмосфере аргона, добавляя при этом 1,8 мл раствора йодида цинка, полученного на стадии 1. Смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем гасили водным раствором NH₄Cl, и смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и затем концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (20% EtOAc в CH₂Cl₂), затем растирание со смесью 1:4 эфир/гексан давали трет-бутил 4-(6-хлортиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (196 мг, 46%) в виде желтовато-белого твердого вещества. Анализ методом ¹H ЯМР показывал наряду с требуемым промежуточным соединением присутствие 20 моль.% дес-бром побочного продукта 6-хлортиазоло[4,5-с]пиридина.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ: 8,98 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 4,20 (м, 2H), 3,46 (м, 1H), 3,0 (уш.с, 2H), 2,18-2,23 (м, 2H), 1,78-1,86 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

Стадия 3. Неочищенный трет-бутил 4-(6-хлортиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (60 мг, 80% чистоты, 0,17 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол (60 мг, 0,22 ммоль), SPhos Pd G2 (10 мг, 0,014 ммоль), 2M K₂CO₃ (0,2 мл, 0,4 ммоль) и диоксан (0,6 мл) нагревали при 90°C в течение 15 часов. Смесь затем распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и затем концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (20-50% ацетон в CH₂Cl₂), затем растирание в эфире давали трет-бутил 4-(6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (58 мг, 73%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Анализ методом UPLC показывал 80% чистоты с присутствием 20% 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)тиазоло[4,5-с]пиридина. MS m/z 464,4 [M+H]⁺.

Стадия 4. Неочищенный трет-бутил 4-(6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (58 мг, 80% чистоты, 0,12 ммоль) нагревали с 4N HCl в диоксане (1,0 мл, 1 ммоль) при 90°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли в эфире и фильтровали. Твердые вещества очищали C18 препаративной HPLC. Обработка собранных фракций концентрированной HCl, затем концентрирование под вакуумом давали названное соединение (29 мг, 60%) в виде чистого желтого твердого вещества.

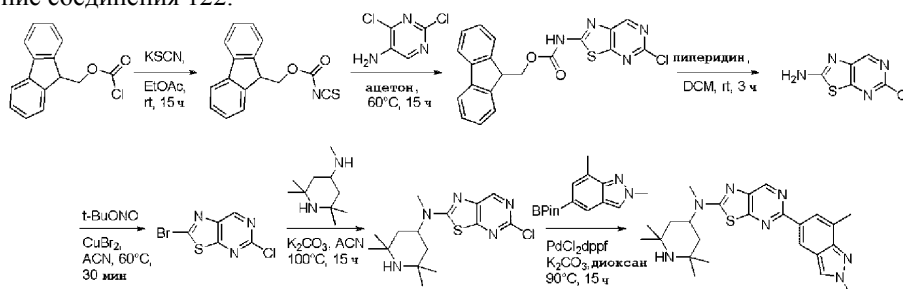
MS m/z 364,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ: 9,31 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,57-3,63 (м, 1H), 3,39-3,43 (м, 2H), 3,05-3,13 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,30-2,36 (м, 2H), 2,00-2,11 (м, 2H).

Используя методику, описанную для примера 30 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
60	MS m/z 418,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,52 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 4,37 (с, 3H), 3,75-3,83 (м, 1H), 3,59-3,64 (м, 2H), 3,25-3,30 (м, 2H), 2,52-2,58 (м, 2H), 2,20-2,35 (м, 2H).
74	MS m/z 375,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,32 (с, 1H), 8,91 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,67 (д, J=1,5 Гц, 1H), 3,57-3,64 (м, 1H), 3,40-3,45 (м, 2H), 3,05-3,12 (м, 2H), 2,30-2,35 (м, 2H), 2,03-2,08 (м, 2H).
75	MS m/z 378,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,51 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,29 (д, J=2 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 4,34 (с, 3H), 3,76-3,85 (м, 1H), 3,57-3,66 (м, 2H), 3,25-3,32 (м, 2H), 3,18 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,53-2,60 (м, 2H), 2,23-2,35 (м, 2H), 1,49 (т, J=7,5 Гц, 3H).
76	MS m/z 368,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,31 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,62 (д, J=3 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,85 (д, J=13,5 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,55-3,65 (м, 1H), 3,38-3,43 (м, 2H), 3,06-3,14 (м, 2H), 2,30-2,36 (м, 2H), 2,00-2,12 (м, 2H).
77	MS m/z 350,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,54 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,70 (дд, J=9,5 Гц, 1,5 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,64-3,73 (м, 1H), 3,57-3,62 (м, 2H), 3,23-3,32 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,46-2,55 (м, 2H), 2,18-2,30 (м, 2H).
109	MS m/z 376,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,34 (с, 1H), 9,23 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,91 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 4,33 (с, 3H), 3,63-3,72 (м, 1H), 3,60 (дт, J=13 Гц, 3,5 Гц, 2H), 3,28 (тд, J=12,5 Гц, 3 Гц, 2H), 2,48-2,55 (м, 2H), 2,29-2,40 (м, 2H).
110	MS m/z 365,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,40 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,62 (м, 1H), 4,43 (с, 3H), 3,65-3,72 (м, 1H), 3,60 (дт, J=13 Гц, 3,5 Гц, 2H), 3,28 (тд, J=12,5 Гц, 3 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,48-2,55 (м, 2H), 2,29-2,40 (м, 2H).

Пример 31.

Получение соединения 122.



Стадия 1. (9H-Флуорен-9-ил)метилхлорформат (2,0 г, 7,77 ммоль), тиоцианат калия (826 мг, 8,51 ммоль) и EtOAc (15 мл) перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь затем пропускали через силикагель с использованием EtOAc для удаления неорганических веществ. Фильтрат затем концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (1:1 гексаны/CH₂Cl₂) давала O-((9H-флуорен-9-ил)метил)карбонизотиоцианатидат (1,71 г, 78%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ: 7,81 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,62 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,47 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,37 (т, J=7,5 Гц, 2H), 4,50 (д, J=7,5 Гц, 2H), 4,30 (т, J=7,5 Гц, 1H).

Стадия 2. O-((9H-Флуорен-9-ил)метил)карбонизотиоцианатидат (562 мг, 2 ммоль), 2,4-дихлорпиримидин-5-амин (328 мг, 2 ммоль) и ацетон (5 мл) нагревали при 60°C в течение 15 часов. Реакционную смесь фильтровали, и твердые вещества промывали ацетоном с получением (9H-флуорен-9-ил)метил (5-хлортиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)карбамата (716 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ: 12,9 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 7,93 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,81 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,37 (т, J=7,5 Гц, 2H), 4,62 (д, J=7 Гц, 2H), 4,38 (т, J=7 Гц, 1H).

Стадия 3. (9H-Флуорен-9-ил)метил (5-хлортиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)карбамат (650 мг, 1,56 ммоль) перемешивали в CH₂Cl₂ (25 мл) и пиперидине (2,5 мл, 25 ммоль) при комнатной температуре в течение 3 часов. После чего, выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и промывали с помощью CH₂Cl₂ с получением 5-хлортиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин (211 мг, 72%) в виде желтовато-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ: 8,55 (с, 1H), 8,30 (уш.с, 2H).

Стадия 4. 5-Хлортиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин (180 мг, 0,96 ммоль), ацетонитрил (6,6 мл), трет-бутилнитрит (0,25 мл, 2,1 ммоль) и CuBr₂ (252 мг, 1,14 ммоль) нагревали при 60°C в течение 30 минут. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (0-2% EtOAc в CH₂Cl₂) давала 2-бром-5-хлортиазоло[5,4-d]пиримидин (211 мг, 87%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ: 9,29 (с, 1H).

Стадия 5. 2-Бром-5-хлортиазоло[5,4-d]пиримидин (180 мг, 0,72 ммоль), N,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амин (204 мг, 0,84 ммоль), K₂CO₃ (490 мг, 3,54 ммоль) и ацетонитрил (3 мл) нагревали при 100°C в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли эфиром и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, повторно растворяли в эфире и затем фильтровали для удаления оранжевой твердой примеси. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Растирание в гексане давало 5-хлор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин (193 мг, 79%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ: 8,55 (с, 1H), 4,40-4,70 (уш.с, 1H), 3,18 (с, 3H), 1,75 (дд, J=12,5 Гц, 3,5 Гц, 2H), 1,58 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,31 (с, 6H), 1,16 (с, 6H).

Стадия 6. 5-Хлор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин (40 мг, 0,12 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол (44 мг, 0,16 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (10 мг, 0,012 ммоль), диоксан (0,45 мл) и 2M K₂CO₃ (0,15 мл, 0,3 ммоль) нагревали при 90°C в течение 15 часов. Реакционную смесь распределяли между H₂O и EtOAc. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и затем концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (20% MeOH в CH₂Cl₂, затем 9/1/0,1 H₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), после чего растирание в эфире давали названный продукт (34 мг, 64%) в виде белого твердого вещества.

MS m/z 450,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ: 8,82 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 4,30-4,70 (уш.с, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,45-1,75 (м, 4H), 1,29 (уш.с, 6H), 1,17 (уш.с, 6H).

Используя методику, описанную для примера 31 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем замены указанного промежуточного соединения на стадии 5, если оно присутствовало, соответствующего исходного материала, подходящих реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

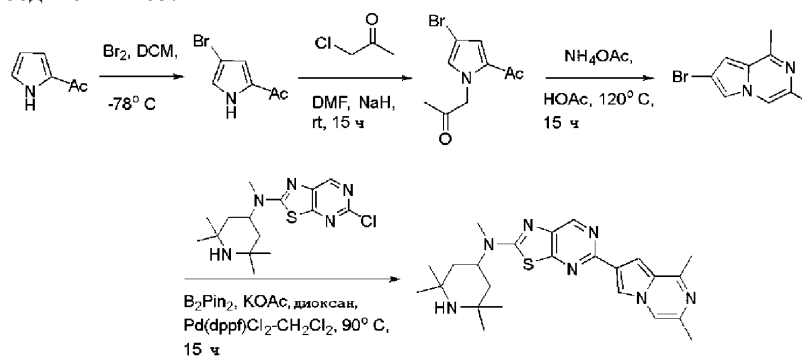
Соединение	Промежуточное соединение и данные
123	MS m/z 461,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,09 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,75 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,3-4,7 (уш.с, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 1,4-1,8 (м, 4H), 1,28 (уш.с, 6H), 1,15 (уш.с, 6H).
124	MS m/z 454,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,83 (с, 1H), 8,62 (д, J=3 Гц, 1H), 8,60 (д, J=1 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=8,5 Гц, 1Hz, 1H), 4,3-4,7 (уш.с, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,65 (м, 2H), 1,47-1,53 (м, 2H), 1,25 (уш.с, 6H), 1,11 (уш.с, 6H).
142	MS m/z 464,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,81 (с, 1H), 8,57-8,65 (м, 2H), 8,44-8,54 (м, 1H), 7,36 (с, 2H), 4,98-5,17 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,05-2,17 (м, 4H), 1,67 (с, 6H), 1,58 ppm (с, 6H).
170	MS m/z 461,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,69 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,57 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 4,1-4,7 (уш.с, 1H), 3,09 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,63-1,67 (м, 2H), 1,45-1,55 (м, 2H), 1,25 (уш.с, 6H), 1,11 (уш.с, 6H).
171	MS m/z 454,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,33 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=12 Гц, 1,5 Гц, 1H), 4,3-4,7 (уш.с, 1H), 3,1 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,63-1,67 (м, 2H), 1,45-1,55 (м, 2H), 1,25 (уш.с, 6H), 1,11 (уш.с, 6H).
183	MS m/z 450,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,28 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 4,3-4,7 (уш.с, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,0-1,8 (м, 16H).
184	MS m/z 451,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,91 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 4,4-4,9 (уш.с, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,0-1,8 (м, 16H).
193	MS m/z 405,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,09 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,87-8,95 (м, 2H), 8,86 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,75 (д, J=2 Гц, 1H), 4,51 (уш.с, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,38-3,42 (м, 2H), 3,08-3,17 (м, 5H), 2,10-2,20 (м, 2H), 1,95-1,99 (м, 2H).
196	MS m/z 405,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,76 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,88-9,02 (м, 2H), 8,87 (с, 1H), 8,69(д, J =1,5 Гц, 1H), 8,11 (1H), 4,51 (уш.с, 1H), 3,39-3,43 (м, 2H), 3,10-3,18 (м, 5H), 3,27 (с, 3H), 2,14-2,21 (м, 2H), 1,94-1,98 (м, 2H).
197	MS m/z 466,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,84 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,35 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,3-4,7 (уш.с, 1H), 4,17 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 1,0-1,8 (м, 16H).
207	Промежуточное соединение 3 MS m/z 431,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,81 (д, J=1,5 Гц, 1H), 9,62 (м, 1H), 9,08, (м, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 4,68 (уш.с, 1H), 4,13 (уш.с, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,31-2,39 (м, 2H), 1,80-2,15 (м, 6H).
208	Промежуточное соединение 3 MS m/z 431,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,40 (м, 1H), 9,10 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,96 (м, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,75 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,70 (уш.с, 1H), 4,33 (с, 3H), 4,13 (уш.с, 2H), 3,17 (с, 3H), 2,30-2,36 (м, 2H), 1,95-2,14 (м, 4H), 1,83-1,92 (м, 2H).

217	<p>Промежуточное соединение 3</p> <p>MS m/z 424,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,59 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,71 (д, J=11 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 5,01 (уш.с, 1H), 4,25 (уш.с, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,32-2,39 (м, 2H), 2,20-2,28 (м, 4H), 2,07-2,11 (м, 2H).</p>
218	<p>Промежуточное соединение 3</p> <p>MS m/z 424,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,86 (с, 1H), 8,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,59 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=13 Гц, 1 Гц, 1H), 4,97 (уш.с, 1H), 4,32 (с, 3H), 4,26 (уш.с, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,32-2,41(м, 2H), 2,20-2,28 (м, 4H), 2,07-2,11 (м, 2H).</p>
227	<p>Промежуточное соединение 1</p> <p>MS m/z 424,3[M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,59 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,71 (д, J=11,5 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,49 (д, J=13 Гц, 2H), 3,40 (дд, J=13 Гц, 3 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,01 (уш.с, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,16-2,22 (м, 2H), 1,94-2,04 (м, 2H).</p>
228	<p>Промежуточное соединение 1</p> <p>MS m/z 431,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,96 (д, J=1,5 Гц, 1H), 9,37 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,27 (д, J=1 Гц, 1H), 4,41 (с, 1H), 3,47-3,52 (м, 2H), 3,38-3,43 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,02 (уш.с, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,18-2,24 (м, 2H), 1,95-2,03 (м, 2H).</p>
242	<p>Промежуточное соединение 2</p> <p>MS m/z 475,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,56 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,69 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 4,5-4,7 (уш.с, 1H), 3,66 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,93-1,98 (м, 2H), 1,75-1,85 (м, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,25-1,40 (м, 9H).</p>
243	<p>Промежуточное соединение 2</p> <p>MS m/z 468,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,20 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 7,97 (дд, J=12 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J=2 Гц, 1H), 4,5-4,7 (уш.с, 1H), 3,66 (кв, J=7 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,89-1,93 (м, 2H), 1,69-1,79 (м, 2H), 1,38 (с, 6H), 1,36 (т, J=7 Гц, 3H), 1,31 (с, 6H).</p>
254	<p>MS m/z 460,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,07 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,74 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,3-4,6 (уш.с, 1H), 4,27 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 1,74-1,77 (м, 2H), 1,50-1,66 (м, 6H), 1,18 (с, 6H).</p>

255	MS m/z 459,6 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,48 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1 Гц, 1H), 4,5-4,7 (уш.с, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,95-2,00 (м, 2H), 1,70-1,81 (м, 6H), 1,33 (с, 6H).
256	Промежуточное соединение 3 MS m/z 445,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,95 (д, J=1,5 Гц, 1H), 9,37 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 3,91 (уш.с, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,45-2,52 (м, 2H), 2,05-2,25 (м, 7H), 1,97 (м, 1H).
257	MS m/z 438,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,59 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,71 (д, J=11 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 5,64 (уш.с, 1H), 3,91 (уш.с, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,45-2,53 (м, 2H), 2,05-2,25 (м, 7H), 1,97 (м, 1H).
275	MS m/z 462,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,87 (с, 1H), 8,80 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,70 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,2-4,7 (уш.с, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,64-1,68 (м, 2H), 1,47-1,54 (м, 2H), 1,26 (с, 6H), 1,12 (с, 6H).
284	MS m/z 452,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,18 (д, J=1 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,94 (дд, J=12, 1 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1 Гц, 1H), 4,55-4,75 (уш.с, 1H), 3,14 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,02 (м, 2H), 1,75-1,85 (м, 6H), 1,37 (с, 6H), NH протон не обнаруживался.
289	MS m/z 452,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,73 (с, 1H), 8,59 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,43 (д, J=3 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=13, 1,5 Гц, 1H), 4,55-4,75 (уш.с, 1H), 4,27 (с, 3H), 3,14 (с, 3H), 2,05 (м, 2H), 1,79-1,87 (м, 6H), 1,38 (с, 6H), NH протон не обнаруживался.
290	MS m/z 460,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,88 (с, 1H), 8,81 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,70 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,3-4,7 (уш.с, 1H), 3,09 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 1,91 (уш.с, 2H), 1,53-1,70 (м, 6H), 1,22 (с, 6H), NH протон не обнаруживался.
303	Промежуточное соединение 3а MS m/z 487,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,52 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,64 (д, J=2 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 4,5-4,7 (уш.с, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 1,8-2,1 (м, 4H), 1,6-1,8 (м, 8H), 1,02 (т, J=7,5 Гц, 6H), NH протон не обнаруживался.
304	Промежуточное соединение 3а MS m/z 480,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,21 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,97 (дд, J=12, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,12 (м, 2H), 1,99 (м, 2H), 1,7-1,9 (м, 8H), 1,04 (т, J=7,5 Гц, 6H), СН метиновый протон (уширенный) и NH протон не обнаруживался.
324	Промежуточное соединение 7 MS m/z 479,6 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,98 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 5,47 (дд, J=32,7, 12,8 Гц, 1H), 5,03 (д, J=48,5 Гц, 1H), 3,34 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,47 (т, J=13,7 Гц, 1H), 2,09 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,74 (с, 3H), 1,74 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,59 (д, J=1,8 Гц, 3H), NH протон не обнаруживался.

Пример 32.

Получение соединения 265.



Стадия 1. 1-(1Н-пиррол-2-ил)этан-1-он (1,09 г, 10 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл) при -78°C . Добавляли с помощью шприца раствор Br_2 (0,62 мл, 12,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (12 мл). После завершения операции добавления, смесь выливали на лед. Двойной слой разделяли, и затем органический слой промывали водным раствором 1N NaOH для удаления дибромированного побочного продукта. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-(4-бром-1Н-пиррол-2-ил)этан-1-она (1,42 г, 76%) в виде сероватого твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 11,08 (уш.с, 1H), 7,19 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 2,36 (с, 3H).

Стадия 2. 1-(4-Бром-1Н-пиррол-2-ил)этан-1-он (1,36 г, 7,23 ммоль) растворяли в DMF (15 мл) при 0°C . Добавляли NaH (60%, 316 мг, 7,9 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли по каплям хлорацетон (0,6 мл, 7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов, затем распределяли между EtOAc и H_2O . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (30% EtOAc в гексанах) давала 1-(2-ацетил-4-бром-1Н-пиррол-1-ил)пропан-2-он (1,2 г, 68%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 7,13 (д, $J=2$ Hz, 1H), 7,10 (д, $J=2$ Hz, 1H), 5,17 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

Стадия 3. 1-(2-Ацетил-4-бром-1Н-пиррол-1-ил)пропан-2-он (1,15 г, 4,71 ммоль), NH_4OAc (7,2 г, 93 ммоль) и HOAc (40 мл) нагревали при 120°C в течение 15 часов. Растворитель затем удаляли под вакуумом, и концентрат обрабатывали водным раствором NaOH и затем экстрагировали в EtOAc. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (10-50% EtOAc в CH_2Cl_2) давала 7-бром-1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазин (975 мг, 92%) в виде светло-желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 7,86 (с, 1H), 7,63 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,84 (т, $J=1$ Гц, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

Стадия 4. 7-Бром-1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазин (32 мг, 0,14 ммоль), KOAc (46 мг, 0,47 ммоль), бис(пинаколато)дйбор (46 мг, 0,18 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (8 мг, 0,016 ммоль) и диоксан (0,6 мл) нагревали при 90°C в течение 1 часа, затем охлаждали. Добавляли 5-хлор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин (40 мг, 0,12 ммоль, полученный в примере 32), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (8 мг, 0,016 ммоль) и 2M K_2CO_3 (0,2 мл, 0,4 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 15 часов. Смесь распределяли между CH_2Cl_2 и H_2O . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (5% MeOH в CH_2Cl_2 , затем 9/1/0,1 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH), после чего растирание в эфире, давали названное соединение (16 мг, 30%) в виде белого твердого вещества.

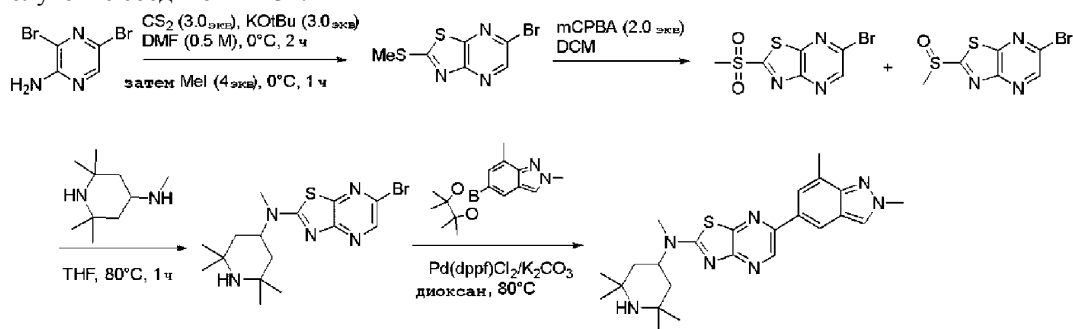
MS m/z 450,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,68 (с, 1H), 8,15 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 4,2-4,4 (уш.с, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,87-1,93 (м, 2H), 1,68-1,78 (м, 2H), 1,47 (уш.с, 6H), 1,35 (с, 6H).

Используя методику, описанную для примера 32 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
323	MS m/z 448,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,67 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,55-4,75 (уш.с, 1H), 3,14 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,02 (м, 2H), 1,75-1,85 (м, 6H), 1,37 (с, 6H), NH протон не обнаруживался.

Пример 33.

Получение соединения 131.



Стадия 1. 3,5-Дибромпиридин-2-амин (1,0 г, 4 ммоль) растворяли в DMF (8,0 мл) и добавляли CS₂ (0,5 мл, 8 ммоль, 2 экв.). Раствор охлаждали и перемешивали при 0°C, и к холодному раствору добавляли t-BuOK (1M раствор, 8 мл, 2 экв.) в THF. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 0°C, и добавляли дополнительное количество CS₂ (0,25 мл, 4 ммоль, 1 экв.) и tBuOK (4 мл, 1 экв.) в THF. Раствор перемешивали в течение еще одного часа, и анализ методом UPLC обнаруживал исчезновение SM. Добавляли MeI (1 мл, 4 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили ледяной водой. Полученный осадок фильтровали, промывали гексанами и сушили с получением 6-бром-2-(метилтио)тиазоло[4,5-*b*]пиридина (0,84 г, 81%). MS *m/z* 262,1, 264,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. 6-Бром-2-(метилтио)тиазоло[4,5-*b*]пиридин (0,5 г, 1,9 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂, и раствор охлаждали до 0°C. К раствору добавляли mCPBA (0,95 г, 3,8 ммоль, 70% чистоты, 2 экв.). Раствор затем перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем медленно подогревали до комнатной температуры. Реакционную смесь затем гасили с помощью NaHCO₃, и смесь экстрагировали, используя CH₂Cl₂. Органический слой сушили и испаряли с получением смеси 6-бром-2-(метилсульфонил)тиазоло[4,5-*b*]пиридина и 6-бром-2-(метил-сульфинил)тиазоло[4,5-*b*]пиридина (600 мг), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Полученную выше смесь 6-бром-2-(метилсульфонил)тиазоло[4,5-*b*]пиридина и 6-бром-2-(метилсульфинил)тиазоло[4,5-*b*]пиридина (0,375 г, 1,28 ммоль) растворяли в THF (4 мл). К раствору добавляли N-2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амин (0,45 мл, 2,56 ммоль), и смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа. Реакцию завершали, и смесь очищали на силикагеле, элюируя с помощью 0-30% MeOH в дихлорметане, с получением 6-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (0,34 г, 70%). MS *m/z* 384,1, 386,1 [M+H]⁺.

Стадия 4. 6-Бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин смешивали с 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазолом (50 мг, 0,13 ммоль), комплексом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (10 мг, 0,013 ммоль), 1,4-диоксаном (2 мл) и водным раствором 1 M K₂CO₃ (0,4 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 8 часов в атмосфере Ar, затем охлаждали и распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 10-100% EtOAc в гексанах, с получением 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (35 мг, 60%).

MS *m/z* 450,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄, 500 MHz): δ: 8,86 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,22 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 5,04-5,15 (м, 1H), 4,27 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,01-2,16 (м, 4H), 1,67 (с, 6H), 1,56 ppm (с, 6H).

Используя методику, описанную для примера 33 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

045014

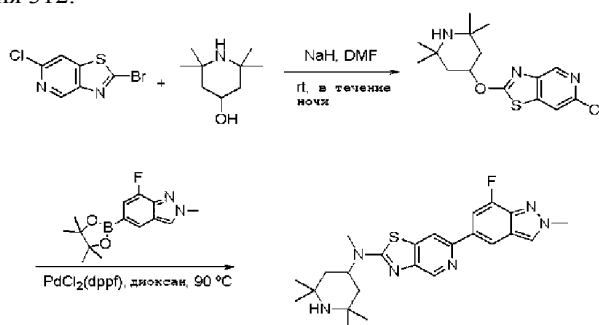
Соединение	Данные
130	MS m/z 464,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄): δ: 9,09 (с, 1H), 8,36 (уш.с, 2H), 8,02 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,99-5,19 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,00-2,15 (м, 4H), 1,65 (с, 6H), 1,55 (с, 6H).
140	MS m/z 461,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄ , 500MHz): δ: 8,84 (с, 1H), 8,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,45-8,53 (м, 2H), 4,89-4,97 (м, 1H), 4,29 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), 1,72-1,93 (м, 4H), 1,45 (уш.с, 6H), 1,34 (уш.с, 6H).
141	MS m/z 437,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄ , 500MHz): δ: 9,25 (с, 1H), 8,12 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,94-8,02 (м, 2H), 5,10-5,37 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,06 (д, J=7,3 Гц, 4H), 1,63 (с, 6H), 1,52 (с, 6H).
150	MS m/z 454,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄): δ: 8,87 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=12,9, 1,3 Гц, 1H), 4,94-5,29 (м, 1H), 4,26 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 2,07 (д, J=3,5 Гц, 4H), 1,64 (с, 6H), 1,52 (с, 6H).
161	MS m/z 484,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄): δ: 8,80 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,34 (с, 2H), 7,87 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 5,01-5,29 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,11 (м, 4H), 1,66 (с, 6H), 1,56 (с, 6H).
162	MS m/z 451,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄): δ: 9,24 (с, 1H), 7,95 (дд, J=2,7, 1,1 Гц, 2H), 5,01-5,41 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,68 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,02-2,11 (м, 4H), 1,65 (с, 6H), 1,53 (с, 6H).
163	MS m/z 461,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ: 9,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,97 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,69-5,20 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,80-2,01 (м, 4H), 1,47 (уш.с, 12H).

045014

173	MS m/z 377,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,39 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,52 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 3,95 (уш.с, 4H), 3,22-3,27 (м, 4H), 2,50 (с, 3H).
174	MS m/z 370,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,41 (д, J=0,9 Гц, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,55 (дд, J=11,3, 1,3 Гц, 1H), 8,10-8,25 (м, 1H), 4,07-4,24 (м, 4H), 3,40-3,56 (м, 4H), 2,64 (д, J=0,9 Гц, 3H).
180	MS m/z 441,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,10 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,84 (с, 2H), 5,85-5,95 (м, 1H), 2,54-2,62 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,87-2,01 (м, 2H), 1,63 (с, 6H), 1,56 (с, 6H).
181	MS m/z 448,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,48 (уш.с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 5,83-5,95 (м, 1H), 2,53-2,62 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,84-2,00 (м, 2H), 1,62 (с, 6H), 1,56 (с, 6H).
182	MS m/z 353,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,41 (с, 1H), 8,75 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,49 (д, J=9,8 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,16 (уш.с, 4H), 3,47-3,55 (м, 4H), 2,68 (д, J=0,9 Гц, 3H).
274	MS m/z 408,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,95 (с, 1H), 7,93-8,06 (м, 2H), 7,89 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 3,91-4,09 (м, 1H), 3,00 (уш.с, 2H), 2,41 (уш.с, 5H), 2,18 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,74 (д, J=10,1 Гц, 2H).
282	MS m/z 408,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,07 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,73-7,77 (м, 1H), 7,35-7,39 (м, 1H), 7,29 (д, J=1,3 Гц, 1H), 4,97-5,06 (м, 1H), 3,57-3,63 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,14-2,37 (м, 6H).
283	MS m/z 422,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,67 (с, 1H), 7,94-8,09 (м, 2H), 7,83 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,20 (м, 2H), 4,88-4,92 (м, 1H), 3,21 (уш.с, 3H), 3,07-3,15 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,30-2,39 (м, 2H), 2,01-2,12 (м, 2H), 1,85-1,96 (м, 2H).
118	MS m/z 450,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,53 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,82 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,29-5,43 (м, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,05 (д, J=3,5 Гц, 4H), 1,61 (с, 6H), 1,49 (с, 6H).
119	MS m/z 464,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,09 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 7,73-7,81 (м, 1H), 7,36-7,42 (м, 1H), 7,25-7,34 (м, 1H), 5,28-5,41 (м, 1H), 3,33 (уш.с, 3H), 2,07-2,18 (м, 4H), 1,65 (с, 6H), 1,58 (с, 6H).
157	MS m/z 454,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,96 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,76-7,86 (м, 2H), 5,08-5,44 (м, 1H), 3,19-3,26 (м, 3H), 2,47 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,79-1,90 (м, 2H), 1,62-1,74 (м, 2H), 1,41 (уш.с, 6H), 1,28 (уш.с, 6H).
158	MS m/z 461,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,03-5,31 (м, 1H), 4,32 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 2,09 (уш.с, 4H), 1,64 (с, 6H), 1,52 (с, 6H).
288	MS m/z 394,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,31 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 3,61 (д, J =15,3 Гц, 2H), 3,27 (м, 6H), 2,74 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,27 (тд, J =13,3, 11,1 Гц, 2H), 2,17 (д, J =15,1 Гц, 2H), NH протон не обнаруживался.

Пример 34.

Получение соединения 312.



Стадия 1. К раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ола (472 мг, 3,00 ммоль) в DMF (8,5 мл) добавляли NaH (150 мг, 3,75 ммоль, 60 мас.% в масле). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем добавляли 2-бром-6-хлортиазоло[4,5-с]пиридин (624 мг, 2,50 ммоль), и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой, солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли, и остаток подвергали хроматографии (MeOH в дихлорметане 0-20%) с получением 6-хлор-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)окси]тиазоло[4,5-с]пиридина (487 мг, 59,8%) в виде белого твердого вещества.

MS m/z 326,3, 328,2 [M+H]⁺, RT 0,94 мин; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,67-8,72 (м, 1H), 7,61-7,65 (м, 1H), 5,58-5,68 (м, 1H), 2,20-2,44 (м, 2H), 1,08-1,82 (м, 14H), NH протон не обнаруживался.

Стадия 2. Следуя методике для примера 28 стадия 4, получали 6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин.

MS m/z [M+H]⁺ 440,2; ¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,94 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,60 (д, J=1,00 Гц, 1H), 8,30 (д, J=1,26 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=13,56, 1,26 Гц, 1H), 5,54-5,68 (м, 1H), 4,22 (с, 3H), 2,15-2,35 (м, 2H), 1,02-1,70 (м, 14H), NH протон не обнаруживался.

Используя методику, описанную для примера 34 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

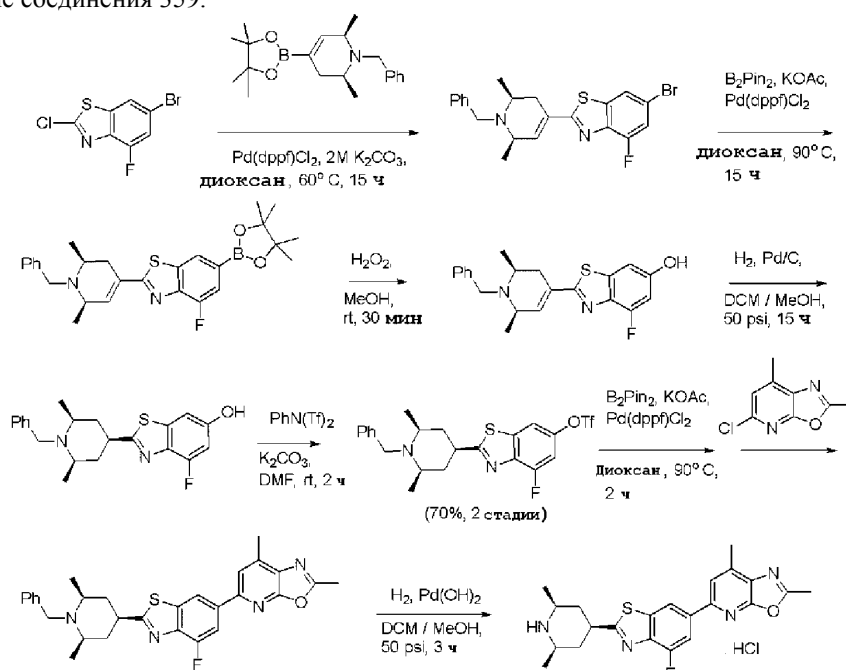
Соединение	Данные
306	MS m/z [M+H] ⁺ 398,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,95 (уш.д, J=1,00 Гц, 2H), 8,57 (д, J=1,58 Гц, 1H), 8,32 (уш.с, 1H), 8,13 (уш.с, 1H), 8,02 (дд, J=11,98, 1,58 Гц, 1H), 5,44-5,57 (м, 1H), 3,08-3,39 (м, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,24-2,34 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,03-2,16 (м, 2H).
307	MS m/z [M+H] ⁺ 401,3; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,76 (уш.с, 2H), 8,55 (д, J=2,84 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,58 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,26 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=12,45, 1,73 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=13,24, 1,26 Гц, 1H), 5,43-5,51 (м, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,13-3,34 (м, 4H), 2,23-2,35 (м, 2H), 2,00-2,12 (м, 2H).
309	MS m/z [M+H] ⁺ 447,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,56 (д, J=1,89 Гц, 1H), 8,97 (д, J=0,63 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,54 (д, J=1,58 Гц, 1H), 8,00 (д, J=0,95 Гц, 1H), 5,56-5,68 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,06-2,36 (м, 2H), 0,83-1,80 (м, 14H), NH протон не обнаруживался.
310	MS m/z [M+H] ⁺ 440,5; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,15 (д, J=1,26 Гц, 1H), 8,96 (д, J=0,63 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,91-7,96 (м, 1H), 7,76 (дд, J=12,77, 1,42 Гц, 1H), 5,54-5,70 (м, 1H), 2,36-2,40 (м, 3H), 2,15-2,34 (м, 2H), 1,04-1,70 (м, 14H), NH протон не обнаруживался.
311	MS m/z [M+H] ⁺ 447,5; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,96 (д, J=0,63 Гц, 1H), 8,82 (д, J=1,00 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,60 (д, J=1,58 Гц, 1H), 5,54-5,67 (м, 1H), 4,27 (с, 3H), 2,14-2,34 (м, 2H), 1,02-1,70 (м, 14H), NH протон не обнаруживался.
313	MS m/z [M+H] ⁺ 391,3; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,66 (д, J=1,58 Гц, 1H), 9,10 (уш.с, 2H), 9,02 (д, J=0,95 Гц, 1H), 8,68-8,75 (м, 2H), 8,10 (д, J=1,00 Гц, 1H), 5,43-5,53 (м, 1H), 3,09-3,36 (м, 4H), 2,45 (д, J=0,63 Гц, 3H), 2,24-2,35 (м, 2H), 2,04-2,19 (м, 2H).

045014

314	MS m/z [M+H] ⁺ 384,3; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,45 (с, 1H), 9,20 (д, J =1,00 Гц, 2H), 9,04 (д, J =0,95 Гц, 1H), 8,73 (д, J =1,00 Гц, 1H), 8,35 (уш.д, J =11,66 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 5,43-5,52 (м, 1H), 3,09-3,34 (м, 4H), 2,50 (3H, перекрывается пиком DMSO-d ₆), 2,26-2,36 (м, 2H), 2,03-2,18 (м, 2H).
315	MS m/z [M+H] ⁺ 391,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,00 (д, J =0,95 Гц, 1H), 8,95 (уш.с, 2H), 8,83 (д, J =1,58 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,73 (д, J =0,63 Гц, 1H), 8,61 (д, J =1,58 Гц, 1H), 5,44-5,51 (м, 1H), 4,27 (с, 3H), 3,12-3,34 (м, 4H), 2,23-2,34 (м, 2H), 2,02-2,15 (м, 2H).
316	MS m/z [M+H] ⁺ 384,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,09 (уш.с, 2H), 8,99 (д, J =0,63 Гц, 1H), 8,70 (д, J =0,63 Гц, 1H), 8,63 (д, J =2,84 Гц, 1H), 8,30 (д, J =1,26 Гц, 1H), 7,80 (дд, J =13,56, 1,26 Гц, 1H), 5,43-5,52 (м, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,23-3,34 (м, 2H), 3,11-3,22 (м, 2H), 2,24-2,35 (м, 2H), 2,04-2,16 (м, 2H).
317	MS m/z [M+H] ⁺ 408,3; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,32 (с, 1H), 8,83-9,02 (м, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,20 (д, J =1,2 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,78 (дд, J =12,1, 1,4 Гц, 1H), 5,43-5,53 (м, 1H), 3,11-3,34 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,22-2,34 (м, 2H), 2,00-2,15 (м, 2H).
318	MS m/z [M+H] ⁺ 408,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,93 (уш.д, J =18,92 Гц, 2H), 8,70 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,77 (уш.д, J =12,21 Гц, 1H), 5,39-5,55 (м, 1H), 4,27 (с, 3H), 3,10-3,33 (м, 4H), 2,22-2,35 (м, 2H), 2,00-2,15 (м, J =9,20 Гц, 2H).
319	MS m/z [M+H] ⁺ 397,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,01-9,24 (м, 3H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,78 (уш.д, J =11,9 Гц, 1H), 5,44-5,52 (м, 1H), 3,09-3,33 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,22-2,35 (м, 2H), 2,01-2,15 (м, 2H).
320	MS m/z [M+H] ⁺ 412,2; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,43 (д, J =1,22 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,92 (дд, J =12,21, 1,22 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 5,18-5,29 (м, 1H), 2,56-2,62 (м, 3H), 2,62-2,76 (м, 2H), 2,31-2,44 (м, 5H), 2,26 (с, 3H), 2,06-2,17 (м, 2H), 1,82-1,95 (м, 2H).
321	MS m/z [M+H] ⁺ 426,2; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,43 (д, J =1,22 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,92 (дд, J =12,21, 1,22 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 5,18-5,29 (м, 1H), 3,31 (м, 2H, obscured by H ₂ O signal), 2,62-2,76 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,31-2,44 (м, 5H), 2,26 (с, 3H), 2,06-2,17 (м, 2H), 1,82-1,95 (м, 2H).

Пример 35.

Получение соединения 359.



Стадия 1. 6-Бром-2-хлор-4-фторбензо[d]тиазол (800 мг, 3,0 ммоль), (2S,6R)-1-бензил-2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (1,0 г, 2,75 ммоль, 90% чистоты), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (100 мг, 0,12 ммоль), диоксан (12 мл) и 2М водный раствор K₂CO₃ (6 мл, 12 ммоль) нагревали при 60°C в течение 15 часов. После охлаждения, реакционную смесь распределяли между H₂O и CH₂Cl₂. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и затем концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (10% EtOAc в гексанах) давала 2-((2S,6R)-1-бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-6-бром-4-фторбензо[d]тиазол (833 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 7,97 (с, 1H), 7,40-7,47 (м, 3H), 7,30-7,35 (м, 2H), 7,20-7,26 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,00 (д, J=15,5 Гц, 1H), 3,90 (д, J=15,5 Гц, 1H), 3,50-3,54 (м, 1H), 3,05-3,11 (м, 1H), 2,80-2,86 (м, 1H), 2,48-2,55 (м, 1H), 1,33 (д, J=7 Гц, 3H), 1,26 (д, J=7 Гц, 3H).

Стадия 2. Ацетат калия (1,25 г, 12,7 ммоль) сушили в токе аргона при 180°C в течение 15 минут и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 2-((2S,6R)-1-бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-6-бром-4-фторбензо[d]тиазол (900 мг, 2,09 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (100 мг, 0,12 ммоль), бис(пинаколато-дибор) (800 мг, 3,15 ммоль) и диоксан (7 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 15 часов, охлаждали и затем разбавляли в EtOAc, и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (10-20% EtOAc в CH₂Cl₂), и затем продукт растворяли в эфире и фильтровали для удаления красных твердых примесей. Фильтрат концентрировали с получением 2-((2S,6R)-1-бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола (970 мг, 90% чистоты, 87% выход) в виде желтовато-коричневого масла.

¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,10 (с, 1H), 7,49 (д, J=11 Гц, 1H), 7,42-7,46 (м, 2H), 7,31-7,35 (м, 2H), 7,22-7,27 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,03 (д, J=15,5 Гц, 1H), 3,91 (д, J=15,5 Гц, 1H), 3,46-3,53 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 2,83-2,89 (м, 1H), 2,52-2,57 (м, 1H), 1,39 (с, 12H), 1,35 (д, J=7 Гц, 3H), 1,27 (д, J=7 Гц, 3H).

Стадия 3. 2-((2S,6R)-1-Бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диокса-боролан-2-ил)бензо[d]тиазол (970 мг, 90% чистоты, 1,82 ммоль) суспендировали в MeOH (10 мл) при 0°C. Добавляли по каплям пероксид водорода (0,22 мл, 35%, 2,5 ммоль). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. MeOH удаляли под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (20-30% EtOAc в CH₂Cl₂) давала 2-((2S,6R)-1-бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-ол (492 мг, 70%) в виде светло-желтовато-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 7,41-7,45 (м, 2H), 7,31-7,35 (м, 2H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,72 (д, J=12 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,01 (д, J=15,5 Гц, 1H), 3,90 (д, J=15,5 Гц, 1H), 3,45-3,51 (м, 1H), 3,04-3,09 (м, 1H), 2,79-2,84 (м, 1H), 2,45-2,53 (м, 1H), 1,32 (д, J=7 Гц, 3H), 1,27 (д, J=7 Гц, 3H), OH не обнаруживался.

Стадия 4. 2-((2S,6R)-1-Бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-ол (490 мг, 1,26 ммоль), CH₂Cl₂ (5 мл), MeOH (5 мл) и 10% палладий на угле (240 мг) смешивали и гидрировали при давлении водорода 0,345 МПа в течение 15 часов. Смесь фильтровали через целит, используя MeOH/CH₂Cl₂ для промывки слоя фильтра. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Очистка хро-

матографией на силикагеле (95:5:0,5 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) давала неочищенный 2-((2S,4г,6R)-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-ол (425 мг, приблизительно 5:1 цис-/транс-).

Стадия 5. Неочищенный 2-((2S,4г,6R)-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-ол (420 мг), K₂CO₃ (291 мг, 2,1 ммоль), N,N-бис(трифторметилсульфонил)анилин (593 мг, 1,66 ммоль) и DMF (3,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь распределяли между H₂O и EtOAc. Очистка на силикагеле (10-20% EtOAc в CH₂Cl₂) давала 2-((2S,4г,6R)-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-ила трифтор-метансульфонат (439 мг, 70% за 2 стадии) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ: 8,14 (с, 1H), 7,56 (д, J=13 Гц, 1H), 7,42-7,46 (м, 2H), 7,29-7,33 (м, 2H), 7,17-7,21 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,35-3,42 (м, 1H), 2,79-2,83 (м, 2H), 2,15-2,19 (м, 2H), 1,74 (кв, J=12 Гц, 2H), 1,13 (д, J=7 Гц, 6H).

Стадия 6. 2-((2S,4г,6R)-1-Бензил-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-ила трифторметансульфонат (100 мг, 0,2 ммоль), ацетат калия (70 мг, 0,71 ммоль), бис(пинаколатодибор) (61 мг, 0,24 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (15 мг, 0,018 ммоль) и диоксан (0,8 мл) нагревали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат затем концентрировали под вакуумом. Продукт повторно растворяли в CH₂Cl₂ и фильтровали через целит для удаления черных нерастворимых материалов. Фильтрат концентрировали с получением 160 мг неочищенной бороновой кислоты. К этой бороновой кислоте добавляли 5-хлор-2,7-диметилксазоло[5,4-b]пиридин (87 мг, 0,2 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (10 мг, 0,012 ммоль), диоксан (0,7 мл) и 2M водный раствор K₂CO₃ (0,35 мл, 0,7 ммоль). Эту смесь нагревали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем распределяли между CH₂Cl₂ и H₂O. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (20-30% EtOAc в CH₂Cl₂), затем растирание в смеси эфир/гексаны давали 5-(2-((2S,4г,6R)-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-ил)-2,7-диметилксазоло-[5,4-b]пиридин (63 мг, 60%).

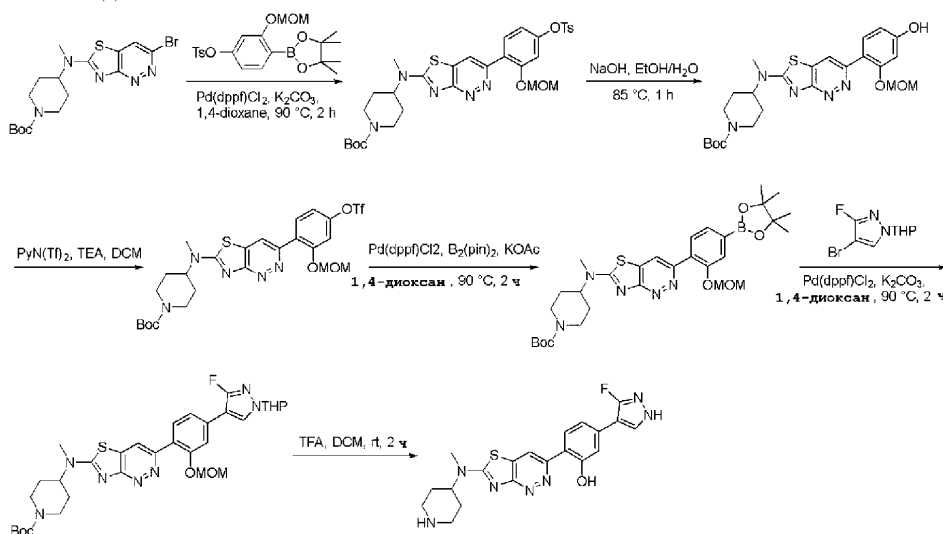
¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ: 8,63 (с, 1H), 8,06 (д, J=12,5 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,31 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,32-3,40 (м, 1H), 2,80 (м, 2H, перекрывался пиком HDO), 2,69 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,16-2,20 (м, 2H), 1,75 (кв, J=12 Гц, 2H), 1,14 (д, J=6 Гц, 6H).

Стадия 7. 5-(2-((2S,4г,6R)-1-Бензил-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-ил)-2,7-диметилксазоло[5,4-b]пиридин (61 мг, 0,12 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (1 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли Pd(OH)₂ (20% Pd(OH)₂ на C, 200 мг). Смесь гидрировали при давлении водорода 0,345 МПа в течение 3 часов, в процессе гидрирования образовывался HCl в результате каталитического восстановления дихлорметана. Смесь фильтровали через целит и споласкивали смесью CH₂Cl₂/MeOH. Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (5-10% MeOH в CH₂Cl₂). Растирание со смесью 9:1 CH₂Cl₂/MeOH давало названный продукт (28 мг, 49% выход) в виде желтоватого белого твердого вещества.

MS m/z 411,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,52 (с, 1H), 8,01 (д, J=12 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,45 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 1,85 (кв, J=13 Гц, 2H), 1,45 (д, J=6,5 Гц, 6H).

Пример 36.

Получение соединения 329.



Стадия 1. Смесь трет-бутил 4-((3-бромтиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (427 мг, 1 ммоль), полученного в соответствии с описанной в примере 34 методикой, исходя из 2-амино-6-бромпиридазина, 3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенила 4-метил-бензолсульфоната (434 мг, 1 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (73 мг, 0,1 ммоль) и K₂CO₃ (345 мг, 2,5 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (4 мл) и воды (1 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 2

часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя с помощью 5% MeOH в CH₂Cl₂, с получением требуемого соединения трет-бутил 4-((3-(2-(метоксиметокси)-4-(тозилокси)-фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (393 мг, 60% выход). MS m/z: 656 [M+H]⁺.

Стадия 2. Смесь трет-бутил 4-((3-(2-(метоксиметокси)-4-(тозилокси)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)-пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 0,61 ммоль) и NaOH (122 мг, 3,05 ммоль) в EtOH (3 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 85°C в течение 1 часа. Раствор концентрировали, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя с помощью 5%-10% MeOH в CH₂Cl₂, с получением требуемого соединения трет-бутил 4-((3-(4-гидрокси-2-(метоксиметокси)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (269 мг, 88% выход) в виде белого твердого вещества. MS m/z: 502 [M+H]⁺.

Стадия 3. К смеси трет-бутил 4-((3-(4-гидрокси-2-(метокси-метокси)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)-пиперидин-1-карбоксилата (269 мг, 0,54 ммоль) и Et₃N (227 мкл, 1,63 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли PhNTf₂ (289 мг, 0,81 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя с помощью 5% MeOH в CH₂Cl₂, с получением требуемого соединения трет-бутил 4-((3-(2-(метокси-метокси)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (214 мг, 65% выход) в виде белого твердого вещества. MS m/z: 634 [M+H]⁺.

Стадия 4. Смесь трет-бутил 4-((3-(2-(метоксиметокси)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (214 мг, 0,34 ммоль), B₂(pin)₂ (104 мг, 0,41 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 0,034 ммоль) и KOAc (100 мг, 1,02 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при 95°C в атмосфере N₂ в течение 2 часов с получением смеси, содержащей трет-бутил 4-((3-(2-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат, который использовали на следующей стадии без выделения из смеси. MS m/z: 612 [M+H]⁺.

Стадия 5. Смесь трет-бутил 4-((3-(2-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата, полученную на стадии 4 (1,3 мл смеси со стадии 4, 0,15 ммоль теоретически), 4-бром-3-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (37 мг, 0,15 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (11 мг, 0,015 ммоль) и K₂CO₃ (62 мг, 0,45 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (0,8 мл) и воды (0,2 мл) перемешивали при 95°C в атмосфере N₂ в течение 2 часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали препаративной HPLC с получением трет-бутил 4-((3-(4-(3-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(метоксиметокси)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (58 мг, 70% выход). MS m/z: 654 [M+H]⁺.

Стадия 6. К раствору трет-бутил 4-((3-(4-(3-фтор-1-(тетра-гидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(метоксиметокси)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (58 мг, 0,09 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор концентрировали, и остаток подщелачивали избытком NH₃ в MeOH. Летучие компоненты снова удаляли, и остаток очищали препаративной HPLC с получением 5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-(6-(метил(пиперидин-4-ил)амино)тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)фенола (17 мг, 46% выход).

MS m/z: 426 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,94 (с, 1H), 8,30 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,06 (д, J=13,4 Гц, 2H), 2,95-2,86 (м, 1H), 2,69-2,55 (м, 2H), 1,82-1,64 (м, 4H), 2NH и OH протоны не обнаруживались.

Используя методику, описанную для примера 36 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

045014

Соединение	Данные
331	MS m/z 446,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,50 (уш.с, 1H), 8,33-8,31 (м, 1H), 7,97-7,92 (м, 2H), 7,58 (дд, J=12,1, 6,2 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 3,47 (д, J=13,1 Гц, 2H), 3,32 (с, 1H), 3,29-3,15 (м, 3H), 3,05 (т, J=12,3 Гц, 2H), 2,26-2,13 (м, 2H), 2,10-1,99 (м, 2H).
333	MS m/z 408,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 13,90 (с, 1H), 13,02 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 2H), 4,90-4,05 (уш.с, 2H), 2,89-2,72 (м, 4H), 1,07 (д, J=5,6 Гц, 6H), 1 NH протон не обнаруживался.
334	MS m/z 380,1; [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 13,85 (с, 1H), 13,02 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,31 (уш.с, 1H), 8,01 (уш.с, 1H), 7,89 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,32-7,21 (м, 2H), 5,30-4,30 (уш.с, 1H), 3,74 (с, 4H), 3,02-2,88 (м, 4H).
338	MS m/z 420,4; [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,41 (с, 2H), 9,07 (с, 1H), 8,14 (с, 2H), 7,76 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,35 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,10 (д, J=9,4 Гц, 2H), 3,42-3,29 (м, 2H), 3,03-2,90 (м, 2H), 2,01-1,88 (м, 2H), 1,82-1,71 (м, 2H), 1 NH протон не обнаруживался.
341	MS m/z 438,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 13,75 (уш.с, 1H), 12,74 (уш.с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,29 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 2H), 4,04 (с, 4H), 2,83 (с, 4H), 1,84 (с, 4H).
344	MS m/z 420,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,16 (уш.с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,92 (уш.с, 1H), 8,14 (с, 2H), 7,82 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 2H), 4,46 (уш.с, 1H), 3,79 (уш.с, 1H), 3,64 (уш.с, 1H), 3,39-3,19 (м, 3H), 3,07-2,96 (м, 1H), 2,77-2,68 (м, 1H), 2,53-2,35 (м, 2H), 2,18-2,07 (м, 1H), 1,92 (уш.с, 1H), 1 NH не обнаруживался.
345	MS m/z 436,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,11 (уш.с, 2H), 9,05 (с, 1H), 8,14 (с, 2H), 7,77 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 2H), 4,56 (уш.с, 1H), 3,20 (уш.с, 3H), 3,05-2,93 (м, 1H), 2,54 (т, J=5,4 Гц, 3H), 2,21 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,96-1,87 (м, 2H), 1,82 (кв, J=11,2, 10,4 Гц, 2H), 1,68-1,55 (м, 2H), 1 NH не обнаруживался.
346	MS m/z 412,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,83 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,10 (уш.с, 2H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 5,56-5,35 (м, 1H), 5,00 (уш.с, 1H), 3,50-3,24 (м, 4H), 3,22 (с, 3H), 2 NH протоны не обнаруживались.

348	MS m/z 408,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,78 (уш.с, 1H), 9,31 (уш.с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,78 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,29 (дд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 4,97 (уш.с, 1H), 3,42-3,12 (м, 6H), 2,86 (кв, J=12,5, 12,1 Гц, 1H), 2,14-1,78 (м, 4H), 1 NH протон не обнаруживался.
349	MS m/z 408,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,77 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,78 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,97 (уш.с, 1H), 3,41-3,17 (м, 6H), 2,86 (кв, J=13,5, 13,0 Гц, 1H), 2,07-1,80 (м, 4H), NH и OH протоны не обнаруживались.
350	MS m/z 408,3; [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 2:1 смесь диастереомеров δ: 13,78 (уш.с, 0,7H), 13,11 (уш.с, 0,3H), 9,04 (уш.с, 2H), 8,96 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,88 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 5,24 (уш.с, 0,7H), 4,71 (уш.с, 0,3H), 3,70 (с, 0,7H), 3,56-3,45 (м, 0,3H), 3,28 (с, 2H), 3,26 (с, 1H), 2,89-2,75 (м, 1,7H), 2,69-2,61 (м, 0,3H), 2,61-2,51 (м, 5H).
353	MS m/z 380,3; [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 2:1 смесь ротамеров δ: 9,28-8,97 (м, 2H), 8,28 (уш.с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,86 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,37 (уш.с, 0,7H), 5,21 (уш.с, 0,3H), 4,40 (уш.с, 2H), 4,26 (уш.с, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,22 (с, 1H), 1 NH и OH протоны не обнаруживались.
354	MS m/z 420,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,36 (уш.с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,67 (уш.с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,80 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,41 (д, J=12,6 Гц, 2H), 2,94 (кв, J=11,6, 11,2 Гц, 2H), 2,68 (уш.с, 2H), 2,50-2,44 (м, 2H), 2,19 (д, J=13,1 Гц, 2H), 1 NH протон не обнаруживался.
355	MS m/z 436,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,51 (уш.с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,78 (уш.с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,80 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 4,97 (уш.с, 1H), 3,39-3,30 (м, 1H), 3,31-3,12 (м, 4H), 3,06 (с, 2H), 2,45-2,28 (м, 1H), 1,93 (д, J=13,9 Гц, 1H), 1,26 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 1 NH протон не обнаруживался.
356	MS m/z 420,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,05 (с, 1H), 8,27 (уш.с, 2H), 8,14 (с, 2H), 7,89-7,77 (м, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 4,72 (уш.с, 1H), 4,14-3,89 (м, 2H), 3,43-3,06 (м, 5H), 2,68-2,55 (м, 2H), 2,49-2,27 (м, 2H), 1 NH протон не обнаруживался.

045014

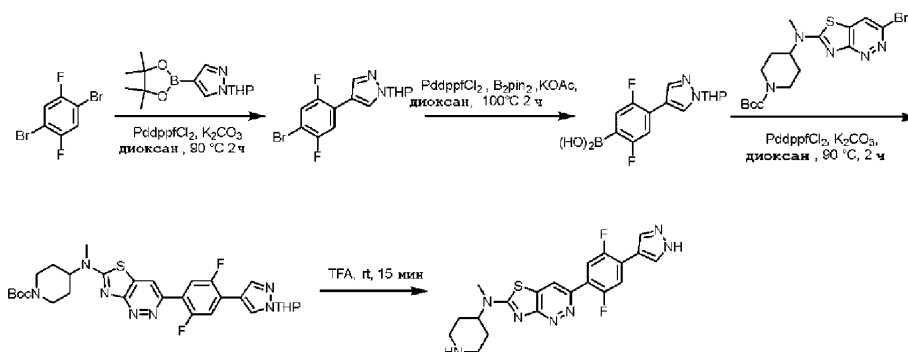
357	MS m/z 394,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,82 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,14 (уш.с, 2H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 4,14 (уш.с, 1H), 3,28-3,14 (м, 2H), 3,00-2,84 (м, 2H), 2,20-2,15 (м, 2H), 1,75-1,56 (м, 2H), 2 NH протоны не обнаруживались.
358	MS m/z 426,0; [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,97 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 4,96 (д, J=50,4 Гц, 1H), 4,95-4,57 (уш.с, 1H), 3,35-3,30 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 3,20-3,05 (м, 2H), 2,98-2,68 (м, 2H), 2,21-2,07 (м, 1H), 1,76-1,65 (м, 1H), 1NH протон не обнаруживался.
361	MS m/z 408,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,67 (уш.с, 2H), 9,09 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,77 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,07-4,23 (м, 1H), 3,54-3,45 (м, 1H), 3,41 (с, 3H), 2,74 (кв, J=9,7, 9,2 Гц, 2H), 2,69-2,59 (м, 2H), 2,49-2,40 (м, 3H), 1 NH протон не обнаруживался.
362	MS m/z 420,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,16 (уш.с, 1H), 9,08 (уш.с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,83 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 2H), 4,52 (уш.с, 1H), 3,75 (уш.с, 1H), 3,61 (уш.с, 1H), 3,53 (уш.с, 2H), 3,15-3,04 (м, 2H), 2,68 (уш.с, 1H), 2,21 (уш.с, 1H), 2,16-2,03 (м, 2H), 1,85 (д, J=13,5 Гц, 1H), 1 NH не обнаруживался.
363	MS m/z 420,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,79 (с, 1H), 9,42 (д, J=9,8 Гц, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,78 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=7,7 Гц, 2H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,61-3,52 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,96 (кв, J=11,7 Гц, 1H), 2,76 (dt, J=11,2, 7,7 Гц, 1H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,37 (dt, J=11,3, 7,8 Гц, 1H), 2,16 (д, J=12,8 Гц, 1H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 1H), 1 NH протон не обнаруживался.
365	MS m/z 426,0; [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,90 (с, 1H), 8,29-8,04 (уш.с, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 4,80 (м, 2H), 3,36-3,15 (м, 4H), 3,00-2,91 (м, 1H), 2,65-2,55 (м, 2H), 1,91-1,79 (м, 2H), NH протоны не обнаруживались.
367	MS m/z 380,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,87 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,15 (уш.с, 2H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 4,63 (с, 1H), 3,41-3,31 (м, 2H), 3,20-3,07 (м, 3H), 2,25 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), NH и OH протоны не обнаруживались.

368	MS m/z 410,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,85 (с, 1H), 8,39 (с, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,92 (д, J=8 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 4,48-4,44 (м, 4H), 4,22-3,95 (м, 4H), 2 NH протоны не обнаруживались.
371	MS m/z 438,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,83 (уш.с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,78 (уш.д, J=10,1 Гц, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,78 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 4,74 (уш.с, 1H), 3,94 (дд, J=11,6, 8,3 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=11,6, 5,1 Гц, 1H), 3,67-3,60 (м, 1H), 3,41-3,30 (м, 1H), 3,30-3,18 (м, 4H), 2,42-2,24 (м, 2H), 1,97 (д, J=12,6 Гц, 2H), NH протон не обнаруживался.
374	MS m/z 394,1; [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,98 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 5,23 (уш.с, 1H), 3,55 (м, 1H), 3,40-3,22 (м, 3H), 3,21 (с, 3H), 2,40-2,28 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 1H), 2 NH и OH протоны не обнаруживались.
376	MS m/z 408,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,05 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,74 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,41 (уш.с, 1H), 3,98-3,84 (м, 1H), 3,46 (уш.с, 3H), 3,04 (дт, J=16,0, 8,2 Гц, 2H), 2,82-2,74 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2 NH и OH протоны не обнаруживались.
381	MS m/z 411,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,92 (с, 1H), 8,13 (с, 2H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 5,33 (д, J=52,0 Гц, 1H), 5,12-4,80 (уш.с, 1H), 3,58-3,25 (м, 5H), 3,15 (с, 3H), NH и OH протоны не обнаруживались.
386	MS m/z 406,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,77 (уш.с, 1H), 8,01 (с, 2H), 7,83 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,29-7,12 (м, 2H), 5,03-4,96 (м, 1H), 4,51-4,33 (м, 1H), 4,11-3,92 (м, 2H), 3,65-3,54 (м, 1H), 3,47 (д, J=16,4 Гц, 1H), 3,18-3,03 (м, 2H), 2,44-2,31 (м, 1H), 2,14-2,01 (м, 1H), 2NH и OH протоны не обнаруживались.
387	MS m/z 411,9; [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,94 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 5,50-4,80 (уш.с, 1H), 3,35-2,95 (м, 5H), 3,19 (с, 3H), 2,27-2,14 (м, 1H), 2,07-1,92 (м, 1H), 1 NH протон не обнаруживался.

389	MS m/z 406,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,82 (с, 1H), 8,02 (с, 2H), 7,82 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 5,02-4,97 (м, 1H), 4,47-4,39 (м, 1H), 4,09-3,97 (м, 2H), 3,63-3,55 (м, 1H), 3,48 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,27-3,23 (м, 1H), 3,16-3,07 (м, 1H), 2,45-2,34 (м, 1H), 2,15-2,03 (м, 1H), 2NH и OH протоны не обнаруживались.
394	MS m/z 422,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,79 (с, 1H), 8,03 (с, 2H), 7,81 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,81 (уш.с, 1H), 3,63-3,55 (м, 1H), 3,53-3,43 (м, 1H), 3,32-3,27 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,27-2,12 (м, 3H), 1,99 (кв, J=12,3 Гц, 1H), 1,42 (д, J=6,5 Гц, 3H), 2NH и OH протоны не обнаруживались.
396	MS m/z 422,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,83 (с, 1H), 8,03 (с, 2H), 7,81 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 4,91 (уш.с, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,52-3,39 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,37 (тд, J=12,9, 5,2 Гц, 1H), 2,26-2,12 (м, 2H), 2,03 (д, J=14,0 Гц, 1H), 1,57 (д, J=7,1 Гц, 3H), NH и OH протоны не обнаруживались.
398	MS m/z 439,2; [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,92 (с, 1H), 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 4,83 (уш.с, 1H), 3,35-3,03 (м, 7H), 2,24-1,76 (м, 6H), 2NH и OH протоны не обнаруживались.

Пример 37.

Получение соединения 328.



Стадия 1. Смесь 4-(4-бром-2,5-дифторфенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола (1,0 г, 3,7 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,24 г, 4,4 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (267 мг, 0,37 ммоль) и K₂CO₃ (1,02 г, 7,4 ммоль) в смеси диоксан-Н₂O (12 мл, 9/3, по объему) перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 2 часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с помощью 10%-20% EtOAc в петролейном эфире, с получением 4-(4-бром-2,5-дифторфенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола в виде светло-желтого твердого вещества (470 мг, 37% выход). MS m/z: 343, 345 [M+H]⁺.

Стадия 2. Смесь 4-(4-бром-2,5-дифторфенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола (100 мг, 0,29 ммоль), B₂(Pin)₂ (89 мг, 0,35 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0,03 ммоль) и KOAc (57 мг, 0,58 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 2 часов. Полученный раствор использовали на следующей стадии без очистки. MS m/z: 309 [M+H]⁺.

Стадия 3. Реакционную смесь со стадии 2 и трет-бутил 4-((3-бромтиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (139 мг, 0,32 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (24 мг, 0,03 ммоль) и K₂CO₃ (88 мг, 0,64 ммоль) в смеси диоксан-Н₂O (5 мл, 9/3, по объему) перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 2 часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с помощью 20%-30% EtOAc в петролейном эфире, с получением трет-бутил 4-((3-(2,5-дифтор-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (50 мг, 35% выход). MS m/z: 612 [M+H]⁺.

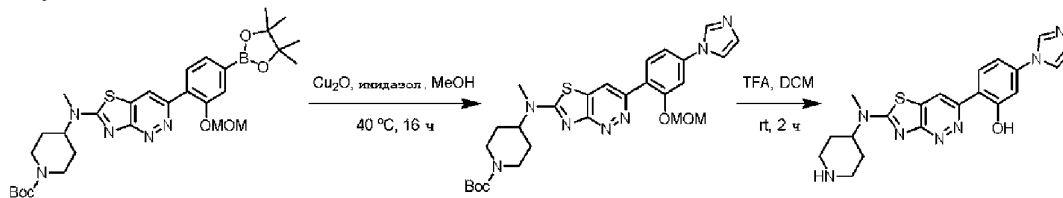
Стадия 4. трет-Бутил 4-((3-(2,5-дифтор-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (80 мг, 0,13 ммоль) растворяли в TFA (1 мл). Через 15 минут, летучие компоненты удаляли. К полученному выше остатку добавляли NH₃-MeOH (15 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

1 часа. Летучие компоненты затем снова удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 3-(2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин в виде белого твердого вещества (22 мг, 39% выход).

MS m/z: 428 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,55 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 7,92-7,83 (м, 2H), 3,20-3,14 (м, 6H), 2,77-2,72 (м, 2H), 1,86-1,76 (м, 4H), 2NH протоны не обнаруживались.

Пример 38.

Получение соединения 327.



Стадия 1. Смесь трет-бутил 4-((3-(2-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,15 ммоль), полученного в соответствии с методикой, описанной в примере 37, имидазола (20 мг, 0,3 ммоль) и на воздухе в течение 16 часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали препаративной TLC, элюируя с помощью 7% MeOH в CH₂Cl₂, с получением трет-бутил 4-((3-(4-(1H-имидазол-1-ил)-2-(метоксиметокси)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (49 мг, 60% выход). MS m/z: 552 [M+H]⁺.

Стадия 2. К раствору трет-бутил 4-((3-(4-(1H-имидазол-1-ил)-2-(метоксиметокси)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (49 мг, 0,09 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор концентрировали, и остаток подщелачивали избытком NH₃ в MeOH. Летучие компоненты удаляли, и остаток очищали препаративной HPLC с получением 5-(1H-имидазол-1-ил)-2-(6-(метил(пиперидин-4-ил)амино)тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)фенола (15 мг, 42% выход).

MS m/z: 408,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,02 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,42-7,26 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 3,27 (д, J=11,3 Гц, 3H), 3,16 (с, 3H), 2,99-2,87 (м, 2H), 2,03-1,79 (м, 4H), 1NH протон не обнаруживался.

Примеры исследования биологической активности

Приведенные далее примеры исследования биологической активности *in vitro* демонстрируют возможность применения соединений по настоящему изобретению для лечения болезни Гентингтона.

Для более подробного описания и облегчения понимания настоящего изобретения, далее приводятся неограничивающие примеры исследования биологической активности для более полной иллюстрации объема изобретения, и эти примеры не следует толковать как конкретно ограничивающие объем изобретения. Предполагается, что варианты настоящего изобретения, которые могут быть известны на данный момент или могут быть предложены позднее любым специалистом в данной области в рамках его компетенции, входят в объем настоящего изобретения и приведенных далее пунктов формулы изобретения.

Соединения по изобретению подвергали испытанию с использованием анализа фирмы Meso Scale Discovery (MSD), описанного в патентном документе International Application No. PCT/US2016/066042, зарегистрированном 11 декабря 2016 года, в котором испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США US 62/265652, зарегистрированной 10 декабря 2015 года, полное содержание которой включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее.

Анализ эндогенного белка хантингтина, используемый в примере 1, был разработан с использованием платформы для электрохемилюминесцентного анализа фирмы MSD на основе твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Пример 1.

Анализ эндогенного белка хантингтина.

На 96-луночные или 384-луночные планшеты фирмы Meso Scale Discovery (MSD) наносили в течение ночи при 4°C слой моноклонального антитела MW1 (для распознавания расширенного полиглутамина) или моноклонального антитела MAB2166 (для захвата) в концентрации 1 мкг/мл в PBS (30 мкл на лунку). Затем планшеты промывали три раза с помощью 300 мкл промывочного буфера (0,05% Tween-20 в PBS) и блокировали (с помощью 100 мкл блокирующего буфера, 5% BSA в PBS) в течение 4-5 часов при комнатной температуре при ротационном встряхивании и затем промывали три раза с помощью промывочного буфера.

Образцы (25 мкл) переносили в планшет фирмы MSD, покрытый слоем антител, и инкубировали в течение ночи при 4°C. После удаления лизатов, планшет промывали три раза промывочным буфером, и добавляли в каждую лунку 25 мкл вторичных антител # 5656S (Cell signaling, кроличьи моноклональные антитела) (разведенных до 0,25 мкг/мл в 0,05% Tween-20 в блокирующем буфере) и инкубировали при встряхивании в течение 1 часа при комнатной температуре. После инкубации с вторичным антителом, лунки промывали промывочным буфером, после чего добавляли в каждую лунку 25 мкл козьего антите-

ла против кроличьего SULFO TAG для вторичного детектирования (обязательный аспект системы MSD) (разбавленного до 0,25 мкг/мл в 0,05% Tween-20 в блокирующем буфере) и инкубировали при встряхивании в течение 1 часа при комнатной температуре. После промывки три раза промывочным буфером, в каждую пустую лунку добавляли 150 мкл буфера для считывания Т с поверхностно-активным веществом (MSD), и планшет отображали на устройстве формирования изображения SI 6000 (MSD) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя, прилагаемыми для 96-луночных или 384-луночных планшетов. Полученные величины IC_{50} (мкМ) для испытуемых соединений представлены в табл. 1.

Как показано в табл. 1, испытуемые описанные в изобретении соединения имели следующие величины IC_{50} , величина IC_{50} в диапазоне между > 3 мкМ и ≤ 9 мкМ обозначена одной звездочкой (*), величина IC_{50} в диапазоне между > 1 мкМ и ≤ 3 мкМ обозначена двумя звездочками (**), величина IC_{50} в диапазоне между $> 0,5$ мкМ и ≤ 1 мкМ обозначена тремя звездочками (***), величина IC_{50} в диапазоне между $> 0,1$ мкМ и $\leq 0,5$ мкМ обозначена четырьмя звездочками (****) и величина $IC_{50} \leq 0,1$ мкМ обозначена пятью звездочками (*****)

Таблица 1

Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}
1	****	133	*****	266	****
2	****	134	****	267	****
3	***	135	*****	268	****
4	****	136	****	269	****
5	***	137	*	270	*****
6	**	138	*****	271	****
7	**	139	*****	272	****
8	****	140	*****	273	***

045014

9	**		141	*****		274	*****
10	**		142	*****		275	*****
11	**		143	*****		276	*****
12	**		144	*****		277	****
13	***		145	*****		278	*****
14	**		146	*****		279	*****
15	**		147	*****		280	*****
16	***		148	*****		281	*****
17	****		149	*****		282	*****
18	****		150	*****		283	***
19	****		151	*****		284	*****
20	*****		152	*****		285	*****
21	****		153	**		286	*****
22	*****		154	**		287	*****
23	*****		155	*****		288	****
24	*****		156	**		289	*****
25	****		157	*****		290	*****
26	***		158	*****		291	*****
27	***		161	**		292	*****
28	**		162	*****		293	*****
29	**		163	*****		294	****
30	****		164	*****		295	****
31	*****		165	*****		296	*****
32	*****		166	*****		297	*****
33	*****		167	*****		298	*****
34	****		168	*****		299	*****
35	****		169	*****		300	*****
36	****		170	*****		301	*****
37	*****		171	*****		303	*****
38	**		172	**		304	****
39	*****		173	**		305	***

045014

40	*****	174	**	306	*****
41	**	175	*****	307	*****
42	****	176	*****	308	**
43	****	177	*****	309	*****
44	*****	178	*****	310	*****
45	*****	179	*****	311	*****
46	*****	180	*****	312	****
47	*****	181	*****	313	****
48	****	182	***	314	****
49	****	183	*****	315	****
50	****	184	**	316	****
51	****	185	*****	317	*****
52	**	186	*****	318	*****
53	****	187	*****	319	*****
54	****	188	*****	320	*****
55	*****	189	*****	321	*****
56	***	190	**	322	*****
57	*****	191	**	323	*****
58	***	192	*****	324	*****
59	****	193	*****	325	*****
60	****	194	*****	326	*****
61	*****	195	*****	327	****
62	*****	196	*****	328	****
63	****	197	*****	329	*****
64	**	198	*****	332	*****
65	****	199	*****	334	****
66	*****	200	*****	335	**
67	**	201	*****	336	**
68	**	202	*****	337	***
70	*****	203	*****	338	***
71	****	204	*****	339	*****

045014

72	****	205	*****	340	**
73	*****	206	*****	341	***
74	*****	207	*****	342	****
75	****	208	*****	343	****
76	****	209	*****	344	*****
77	****	210	***	345	****
78	***	211	*****	346	****
79	*****	212	*****	347	**
80	**	213	*****	348	****
81	****	214	*****	349	*****
82	****	215	*****	350	****
83	*****	216	****	351	**
84	*****	217	*****	352	*****
85	****	218	****	353	****
86	*****	219	**	354	*****
87	*****	220	*****	355	*****
88	*****	221	*****	356	****
89	***	222	*****	357	****
90	****	223	****	358	***
91	*****	224	*****	359	*****
92	*****	225	*****	361	****
93	****	226	*****	362	*****
94	*****	227	**	363	*****
95	****	228	***	364	**
96	****	229	*****	365	****
97	*****	230	*****	366	*****
98	****	231	*****	367	****
99	**	232	*****	368	****
100	***	233	*****	369	****
101	****	234	*****	370	*****
102	*****	235	*****	371	*****

103	*****	236	*****	372	*****
104	*****	237	*****	373	*****
105	*****	238	*****	374	*****
106	*****	239	*****	375	*****
107	*****	240	*****	376	*****
108	*****	241	*****	377	*****
109	*****	242	*****	378	*****
110	*****	243	*****	379	*****
111	*****	244	**	380	*****
112	*****	245	**	381	*****
113	*****	246	**	382	*****
114	*****	247	*****	383	*****
115	*****	248	*****	384	*****
116	*****	249	*****	385	*****
117	*****	250	*****	386	*****
118	*****	251	*****	387	*****
119	*****	252	*****	388	*****
120	*****	253	*****	389	*****
121	*****	254	*****	390	*****
122	*****	255	*****	391	*****
123	*****	256	*****	392	**
124	*****	257	*****	393	**
125	*****	258	*****	394	*****
126	*****	259	*****	395	*****
127	*****	260	*****	396	*****
128	*****	261	*****	397	*****
129	*****	262	*****	398	*****
130	*****	263	*****	399	*****
131	*****	264	*****		
132	*****	265	*****		

Независимо от того, был ли цитируемый в изобретении документ конкретно и индивидуально указан как включенный в изобретение путем ссылки на него или нет, все упомянутые в изобретении документы включены в изобретение путем ссылок на них в любом и во всех смыслах, в равной мере как если бы полное содержание каждой конкретной ссылки было полностью изложено в изобретении.

После ознакомления с полным описанием предмета изобретения, для обычных специалистов в данной области должно быть очевидным, что тот же самый результат может быть достигнут в широком диапазоне эквивалентов, при этом не влияя на объем предмета изобретения или на конкретные аспекты, описанные в изобретении. Предполагается, что прилагаемую формулу изобретения следует рассматривать как включающую все такие эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его солевая форма, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:
- 6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 - 6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 - 6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 - 2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 - 2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 - 2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 - 6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензотиазол;
 - N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 - 6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 - 2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 - N-метил-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-амин;
 - N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин;
 - 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин;
 - 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин;
 - 6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин;
 - N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин;
 - 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин;
 - 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 - 2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин;
 - N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 - 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 - 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
 - 4-фтор-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 - 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-4-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 - N-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;
 - N-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;
 - N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин;
 - N,N-диметил-1-[6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-амин;
 - 1-[6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-амин;
 - 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин;
 - 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин;
 - N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин;
 - 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 - 6-(1Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 - 6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 - 5-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;
 - 4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 - N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 - 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 - N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 - 2-(4-фторпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол;
 - 2-(азепан-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол;
 - 2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин;
 - 6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин;

индазол-7-карбонитрил;
 6-[4-фтор-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 6-(8-этил-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 6-(2,4-диметил-1Н-бензимидазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 6-(2-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 N-метил-6-[2-метил-8-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]имидазо-[1,2-b]пиридазин;
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-ол;
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-7-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 5-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 1-{5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-ил} метанамин;
 5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-a]пиримидин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 6-[2-(1-этилпиперидин-4-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 6-[4-фтор-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин;
 2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 5-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин;
 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-1,3-бензоксазол;
 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 2-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол;
 N-метил-6-[2-метил-8-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 3-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин;
 2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 6-[4-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 6-[2-(1,4-диазепан-1-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 5-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;
 2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;
 6-[2-(4,7-диазаспиро[2,5]окт-7-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 4-фтор-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;
 N-метил-5-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;
 2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин;
 6-[2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;

6-{4-фтор-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;

6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-ол;

6-{2-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;

N-метил-6-(2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин;

2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

2,8-диметил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-имидазо[1,2-b]пиридазин;

2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;

N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин;

2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

1-[6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ол;

6-{4-фтор-2-[(2R)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин;

6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин;

6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин;

2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;

2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин;

4-фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;

4-хлор-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;

5-[4-хлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;

N-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;

2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]имидазо-[1,2-a]пиримидин;

3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридазин-6-амин;

2-метил-5-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридазин-3-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;

6-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин;

2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-[(2S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин;

6-[4-фтор-2-(октагидроиндолизин-7-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-N,2-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-N,N,2-триметилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин;

2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]имидазо-[1,2-a]пиразин;

2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;

6-(7-циано-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-карбонитрил;

2-метил-6-[2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин;

6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин;

N-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;

5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;

2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин;

2-метил-6-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин;

5-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;

5-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;

4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;

8-(бензилокси)-6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ол;

2-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол;

4-фтор-6-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;

N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(2,8-диметил-имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин;

2-метил-5-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;

6-[2-(1-азабицикло[2,2,2]окт-4-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-8-феноксиимидазо[1,2-b]пиридазин;

2-метил-6-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

5-(7-метокси-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;

2-метил-6-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

4-фтор-6-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;

6-{4-фтор-2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин;

4-фтор-6-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;

6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(8-фтор-2-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин;

N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин;

5-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;

6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

5-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-

метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;

6-[4-фтор-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

5-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;

2-метил-5-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(8-фтор-2-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоновая кислота;

метил {6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил} ацетат;

{6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил} уксусная кислота;

2-метил-6-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил} имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-илокси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамид;

6-(1,3-диметилпирроло[1,2-a]пиазин-7-ил)-4-фтор-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;

6-{4-фтор-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

N-[(8-анти)-3-азабицикло[3,2,1]окт-8-ил]-5-(8-фтор-2-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;

6-{2-[(8-анти)-3-азабицикло[3,2,1]окт-8-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

2-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6,8-диметилимидазо[1,2-a]пиазин;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрил;

6-{4-фтор-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрил;

6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

2-метил-5-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрил;

6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамид;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-4-фтор-N-метил-6-(2-метил-2Н-пиазоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;

2-метил-5-(2-{метил[(3-экто)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2Н-индазол-7-карбонитрил;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-[(3-экто)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

2-метил-6-(2-{метил[(3-экто)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-[(3-экто)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-

ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 6-{2-[этил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 N-этил-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;
 2-метил-5-(2-{{(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил}амино}][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 2-метил-6-(2-{{(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил}амино}][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 N-(азетидин-3-ил)-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин;
 5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин;
 4-фтор-N-метил-6-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 6-{2-[9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино}][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 5-{2-[9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино}][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 5-{2-[(1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)(метил)амино}][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 6-(2-{{(1R)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил}-(метил)амино}][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 6-{2-[(1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 N-[(1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил]-5-(8-фтор-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;
 4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин;
 4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S,4R)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин;
 N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-N-метил-6-(2-метилимидазо-[1,2-а]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(7-метокси-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 5-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;
 2-метил-6-{2-[(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 2-метил-5-{2-[(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 2-метил-6-{2-[метил(9-метил-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)амино}][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(9-метил-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 2-метил-5-{2-[метил(9-метил-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)амино}][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(9-метил-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-

ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 2-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]][1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]][1,3]тиазоло[5,4-д]пиримидин-5-ил}-1,3-бензоксазол-4-карбонитрил;
 6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(8-фтор-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-амин;
 5-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 6-{2-[(3-экто)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 N-[(3-экто)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил]-5-(8-фтор-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-амин;
 5-{2-[(3-экто)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-{6-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино]][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-д]пиримидин-2-амин;
 6-(2-{[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метилимидазо-[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридин-2-амин;
 5-(2-{[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-2-амин;
 N-[(1R)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-д]пиримидин-2-амин;
 6-(2-{[(1R)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-(метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-д]пиримидин-5-ил)-2-метил-1,3-бензоксазол-4-карбонитрил;
 6-(2-{[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил)-2-метилимидазо-[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-б]пиридин-2-амин;
 5-(2-{[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил)-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-амин;
 N-(9-азабицикло[3,3,1]нонан-3-ил)-5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-амин;
 6-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 6-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 6-(2-{[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метил-1,3-бензоксазол-4-карбонитрил;
 N-метил-6-(2-метилимидазо[2,1-б])[1,3]тиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 6-(2-{[(1R,3r,5S)-1,5-диэтил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-д]пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 N-[(1R,3r,5S)-1,5-диэтил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-д]пиримидин-2-амин;
 N-метил-6-(3-метилимидазо[2,1-б])[1,3]тиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-

ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
6-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин;
4-фтор-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол;
N-метил-6-(2-метилимидазо[2,1-б])[1,3,4]тиадиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
2-метил-6-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин;
2-метил-5-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;
6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин;
2-метил-6-{2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин;
2-метил-5-{2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;
6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин;
6-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
5-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол;
6-{4-фтор-2-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин;
6-{2-[(1-этилпиперидин-4-ил)окси]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин;
N-[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
N-[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;
6-(2-{[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-(метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)-2-метилимидазо-[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
6-(2-{[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метилимидазо-[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
N-[(1R,2S,3S,5S)-2-фтор-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}фенол;
3-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин;
5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}фенол;
5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-{6-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}фенол;
3-[2,5-дифтор-4-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин;
5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}фенол;
2-{6-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
2-[6-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил]фенол;
2-(6-{[(3R,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[6-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил]фенол;
2-[6-(2,6-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
2-[6-(7-метил-1,7-диазаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
2-[6-(7-метил-2,7-диазаспиро[4,4]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-[6-(2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-(6-{{(3S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил}амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-{6-[метил(1-метилазетидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-{6-[(3aS,7aR)-октагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-(6-{метил[(1s,4s)-4-(метиламино)циклогексил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-(6-{{(3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-{6-[(3aS,7aR)-5-метилоктагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-(6-{метил[(3R)-пиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-(6-{метил[(3S)-пиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-(6-{метил[3-(метиламино)циклобутил]амино}[1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-(6-{{(1g,4r)-4-(диметиламино)циклогексил}(метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-(6-{метил[(3S)-1-метилпиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-{6-[(азетидин-3-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-[6-(1,7-дiazаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-{6-[(3,3-диметилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-{6-[(2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-{6-[(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-(6-{{(3R,4S)-3-фторпиперидин-4-ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 5-{2-[(2R,4r,6S)-2,6-диметилпиперидин-4-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,7-диметил[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин;
 2-{6-[метил(1,3,3-триметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-(6-{метил[(1s,3s)-3-(метиламино)циклобутил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-{6-[(3aR,7aS)-октагидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-[6-(1,6-дiazаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-(6-{{(1s,3s)-3-(диметиламино)циклобутил}(метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-(6-{{(3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-{6-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[(пирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол;
 2-[6-(2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-{6-[(3aR,7aS)-6-метилоктагидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-[6-(6-метил-1,6-дiazаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-(6-{{(2S,4S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-(6-{{(2S,4S)-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-4-ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-{6-[(1-метилпирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-{6-[метил(пирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-

ил)фенол;

2-{6-[метил(1-метилпирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{метил[(1г,3г)-3-(метиламино)циклобутил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

5-{2-[(1,2-диметилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;

N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

6-{2-[(1,2-диметилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;

N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

2-(6-{[(3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{[(3S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-{6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{[1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-[6-(6-метил-2,6-диазаспиро-[3,3]гептан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]фенол;

2-{6-[(1S,6R)-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(пирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}фенол;

2-{6-[(1S,6R)-3-метил-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-{6-[(1R,6S)-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-{6-[(1R,6S)-3-метил-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(1-метилпирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}фенол;

5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-[6-(7-метил-2,7-диазаспиро-[3,5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]фенол;

2-{6-[метил(1-пропилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{метил[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{[(2S,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{метил[(2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{[(2R,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-{6-[(азепан-4-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенол и

2-(6-{[1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол.

2. Соединения по п.1, где соединение представляет собой соль соединения, выбранного из группы, состоящей из:

2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

N-метил-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-амин гидрохлорид;

N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-б]пиридин-2-амин гидрохлорид;

6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(6-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-1,3-бензоксазола гидрохлорид;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

4-фтор-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

4-фтор-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

6-(7-этил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид;

6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид;

6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид;

5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридина гидрохлорид;

5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-б]пиридина гидрохлорид;

6-(7-циклопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

6-(8-этил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-(2,4-диметил-1Н-бензимидазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

6-(2-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола дигидрохлорид;

2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-имидазо[1,2-б]пиридазина гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-ола гидробромид;

5-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

1-{5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-ил}метанамина дигидрохлорид;

5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

5-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидина гидрохлорид;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

2-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-6-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

6-[2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазина гидрохлорид;

6-{4-фтор-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазина гидрохлорид;

6-{2-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазина гидрохлорид;

2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

2,8-диметил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-имидазо[1,2-б]пиридазина гидрохлорид;

2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

6-{4-фтор-2-[(2,1,1)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиримидин-5-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид;

4-фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиримидин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

4-хлор-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

5-[4-хлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

N-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиримидин-2-амин гидрохлорид;

4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-[(2S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(октагидроиндолизин-7-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-N,2-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-N,N,2-триметилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин гидрохлорид;

6-(7-циано-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-карбонитрила гидрохлорид;

2-метил-6-[2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиримидин-6-ил]имидазо[1,2-a]пиримидин-8-карбонитрила гидрохлорид;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиримидин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиримидин гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

N-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиримидин гидрохлорид;

4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

8-(бензилокси)-6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ола гидрохлорид;

2-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

4-фтор-6-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

N-[(3-эко)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(2,8-диметил-имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

2-метил-5-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

6-[2-(1-азабицикло[2,2,2]окт-4-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-8-феноксимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид;

2-метил-6-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

2-метил-6-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

6-{4-фтор-2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин гидрохлорид;

4-фтор-6-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин гидрохлорид;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин гидрохлорид;

5-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

5-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин гидрохлорид;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин гидрохлорид;

5-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

2-метил-5-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин гидрохлорид;

6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин гидрохлорид;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин гидрохлорид;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,3,1]окт-3-ил]-5-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоновой кислоты гидрохлорид;

метил {6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил}ацетата гидрохлорид;

{6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил}уксусной кислоты гидрохлорид;

6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-илокси][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамид трифторацетат;

6-{4-фтор-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

N-[(8-анти)-3-азабицикло[3,2,1]окт-8-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин гидрохлорид;

6-{2-[(8-анти)-3-азабицикло[3,2,1]окт-8-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

2-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридазин гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-

карбонитрила гидрохлорид;

6-{4-фтор-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрила гидрохлорид;

6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амина гидрохлорид;

6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрила гидрохлорид;

6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксоамида гидрохлорид;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-4-фтор-N-метил-6-(2-метил-2Н-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амина гидрохлорид;

N-(азетидин-3-ил)-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амина гидрохлорид;

5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидина гидрохлорид;

4-фтор-N-метил-6-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-3-бензотиазол-2-амина гидрохлорид;

6-{2-[9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

5-{2-[9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амина гидрохлорид;

6-{2-[(1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

N-[(1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил]-5-(8-фтор-2-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]-пиримидин-2-амина гидрохлорид;

4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амина гидрохлорид;

4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S,4R)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амина гидрохлорид;

N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-N-метил-6-(2-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амина гидрохлорид;

N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амина гидрохлорид;

N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амина гидрохлорид;

N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амина гидрохлорид;

N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(7-метокси-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амина гидрохлорид;

2-метил-6-{2-[(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амина гидрохлорид;

2-метил-5-{2-[(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(1,2,2,6,6-пента-метилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амина гидрохлорид;

2-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амина гидрохлорид;

5-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

6-{2-[(3-экто)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

N-[(3-экто)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амина гидрохлорид;

5-{2-[(3-экто)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-2-

метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

2-{6-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амингидрохлорид;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-2-амингидрохлорид;

N-(9-азабицикло[3,3,1]нонан-3-ил)-5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-амингидрохлорид;

6-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амингидрохлорид;

6-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амингидрохлорид;

6-(2-{[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метил-1,3-бензоксазол-4-карбонитрила трифторацетат;

N-метил-6-(2-метилимидазо[2,1-б][1,3]тиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амингидрохлорид;

6-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазина гидрохлорид;

4-фтор-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазолагидрохлорид;

N-метил-6-(2-метилимидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амингидрохлорид;

2-метил-6-{2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид;

2-метил-5-{2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид;

6-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

5-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

6-(2-{[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-(метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)-2-метилимидазо-[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила дигидрохлорид;

6-(2-{[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метилимидазо-[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила дигидрохлорид;

N-[(1R,2S,3S,5S)-2-фтор-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]-октан-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амингидрохлорид;

5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}фенола формиат;

3-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-пиперидин-4-ил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амингидрохлорид;

3-[2,5-дифтор-4-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амингидрохлорид;

2-[6-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола формиат;

5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил]фенола гидрохлорид;

2-(6-{[(3R,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола формиат;

5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[6-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил]фенола гидрохлорид;

2-[6-(2,6-диазапиро[3,5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-[6-(7-метил-1,7-диазапиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-[6-(7-метил-2,7-дiazаспиро[4,4]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-[6-(2,7-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенола формиат;

2-(6-{[(3S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола формиат;

2-{6-[(3aS,7aR)-октагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{метил[(1s,4s)-4-(метиламино)циклогексил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{[(3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола формиат;

2-{6-[(3aS,7aR)-5-метилоктагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{метил[(3R)-пиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{метил[(3S)-пиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{метил[3-(метиламино)циклобутил]амино}[1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дитрифтор-ацетат;

2-(6-{[(1r,4r)-4-(диметиламино)циклогексил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{метил[(3S)-1-метилпиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-{6-[(азетидин-3-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-[6-(1,7-дiazаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-{6-[(3,3-диметилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-{6-[(2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

5-{2-[(2R,4r,6S)-2,6-диметилпиперидин-4-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,7-диметил[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридина гидрохлорид;

2-{6-[метил(1,3,3-триметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{метил[(1 s,3 s)-3-(метиламино)циклобутил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-{6-[(3aR,7aS)-октагидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-[6-(1,6-дiazаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{[(1s,3s)-3-(диметиламино)циклобутил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{[(3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола формиат;

5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[(пирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенола формиат;

2-[6-(2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенола формиат;

2-{6-[(3aR,7aS)-6-метилоктагидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-[6-(6-метил-1,6-дiazаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{[(2S,4S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{[(2S,4S)-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{метил[(1r,3r)-3-(метиламино)циклобутил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо-[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-аминатрифторацетат;

- 2-{6-[(1S,6R)-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат;
- 2-{6-[(1S,6R)-3-метил-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат;
- 2-{6-[(1R,6S)-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат;
- 2-{6-[(1R,6S)-3-метил-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат;
- 2-(6-{метил[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат;
- 2-(6-{[(2S,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат;
- 2-(6-{метил[(2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат и
- 2-(6-{[(2R,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат.
3. Соединение или его солевая форма по п.1, выбранное из группы, состоящей из:
- 6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
- 6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
- 6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
- 2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
- 2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
- 2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
- 6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензотиазол;
- N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
- 6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
- 2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
- N-метил-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-амин;
- N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин;
- 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин;
- 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин;
- 6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин;
- N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин;
- 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин;
- 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
- 2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин;
- N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
- 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
- 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
- 4-фтор-N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
- 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-4-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
- N-метил-5-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;
- N-метил-5-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;
- N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
- N,N-диметил-1-[6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-амин;
- 1-[6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-амин;
- 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
- 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
- N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
- 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
- 6-(1H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
- 6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;

5-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;
 4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 2-(4-фторпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол;
 2-(азепан-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол;
 2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин;
 6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 N-метил-6-(2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 2-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 2-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 N-метил-6-[2-метил-7-(трифторметил)-2Н-индазол-5-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиразин;
 6-(7-этил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 6-(1,3-диметилпирроло[1,2-a]пиразин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2,3,6,7-тетрагидро-1Н-азепин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин;
 6-[2-метил-7-(трифторметил)-2Н-индазол-5-ил]-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин;
 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин;
 2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол;
 6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(6-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол;
 6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-1,3-бензоксазол;
 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 4-фтор-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 4-фтор-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 6-(7-этил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин;
 6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин;
 6-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин;
 5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-1Н-пиразоло[4,3-b]пиридин;
 5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-b]пиридин;
 6-(7-циклопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 6-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;

2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 6-(7-этил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 5-{4-фтор-2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 6-[4-фтор-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин;
 6-(8-этил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 6-(2,4-диметил-1Н-бензимидазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 6-(2-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 N-метил-6-[2-метил-8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин;
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-4-метокси-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-ол;
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-7-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 5-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 1-{5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-ил}метанамин;
 5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 6-[2-(1-этилпиперидин-4-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин;
 6-[4-фтор-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин;
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин;
 2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 5-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин;
 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-1,3-бензоксазол;
 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 2-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол;
 N-метил-6-[2-метил-8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 3-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин;
 2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 6-[4-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин;
 6-[2-(1,4-диазепан-1-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин;
 5-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;
 2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;
 6-[2-(4,7-диазаспиро[2.5]окт-7-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин;

4-фтор-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;
 N-метил-5-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;
 2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин;
 6-[2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 6-{4-фтор-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-ол;
 6-{2-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 N-метил-6-(2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин;
 2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;
 2,8-диметил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин;
 2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин;
 2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 1-[6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ол;
 6-{4-фтор-2-[(2R)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин;
 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин;
 2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;
 6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин;
 6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 4-фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 4-хлор-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол;
 5-[4-хлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 N-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]имидазо[1,2-a]пиримидин;
 3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридазин-6-амин;
 2-метил-5-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридазин-3-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 6-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин;
 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин;
 2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;
 4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-

бензотиазол-2-амин;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-[(2S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин;

6-[4-фтор-2-(октагидроиндолизин-7-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-N,2-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-N,N,2-триметилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин;

2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]имидазо[1,2-a]пиразин;

2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;

6-(7-циано-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-карбонитрил;

2-метил-6-[2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин;

6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин;

N-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;

5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;

2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин;

2-метил-6-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин;

5-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;

5-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;

4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;

8-(бензилокси)-6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ол;

2-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол;

4-фтор-6-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол;

N-[(3-эзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин;

2-метил-5-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;

6-[2-(1-азабицикло[2,2,2]окт-4-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-8-феноксимидазо[1,2-b]пиридазин;

2-метил-6-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

5-(7-метокси-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;

2-метил-6-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

6-{2-[(3-эзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил;

4-фтор-6-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;

6-{4-фтор-2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-

метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин;
 4-фтор-6-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 5-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 5-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 6-[4-фтор-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 5-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 2-метил-5-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;
 6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоновая кислота;
 метил {6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил} ацетат;
 {6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил} уксусная кислота;
 2-метил-6-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил} имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-илокси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамид;
 6-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-4-фтор-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;
 6-{4-фтор-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 N-[(8-анти)-3-азабицикло[3,2,1]окт-8-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;
 6-{2-[(8-анти)-3-азабицикло[3,2,1]окт-8-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 2-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин;
 6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрил;
 6-{4-фтор-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрил;
 6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 2-метил-5-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-

индазол-7-карбонитрил;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-в]пиридазин-8-карбонитрил;

6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-в]пиридазин-8-карбоксамид;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-4-фтор-N-метил-6-(2-метил-2Н-пиразоло[4,3-в]пиридин-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;

2-метил-5-(2-{метил[(3-экто)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2Н-индазол-7-карбонитрил;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-[(3-экто)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

2-метил-6-(2-{метил[(3-экто)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;

6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-[(3-экто)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

6-{2-[этил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-д]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;

N-этил-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-д]пиримидин-2-амин;

2-метил-5-(2-{[(3-экто)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2Н-индазол-7-карбонитрил;

2-метил-6-(2-{[(3-экто)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;

6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-[(3-экто)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-[(3-экто)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

N-(азетидин-3-ил)-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-в]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин;

5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин;

4-фтор-N-метил-6-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин;

6-{2-[9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;

5-{2-[9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;

N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

5-{2-[(1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[5,4-д]пиримидин-5-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;

6-(2-{[(1R)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-д]пиримидин-5-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;

6-{2-[(1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[5,4-д]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;

N-[(1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-д]пиримидин-2-амин;

4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-в]пиридазин-6-ил)-N-[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин;

4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-в]пиридазин-6-ил)-N-[(2S,4R)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин;

N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(7-метокси-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

5-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;
 2-метил-6-{2-[(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 2-метил-5-{2-[(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил;
 6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 2-метил-6-{2-[метил(9-метил-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(9-метил-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 2-метил-5-{2-[метил(9-метил-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил;
 6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(9-метил-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 2-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
 2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-1,3-бензоксазол-4-карбонитрил;
 6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;
 5-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрил;
 6-{2-[(3-экто)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 N-[(3-экто)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;
 5-{2-[(3-экто)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрил;
 2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
 2-{6-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
 N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;
 6-(2-{[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 5-(2-{[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрил;
 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин;
 N-[(1R)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;
 6-(2-{[(1R)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1,3-бензоксазол-4-карбонитрил;
 6-(2-{[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;
 5-(2-{[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрил;
 N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;
 N-(9-азабицикло[3,3,1]нонан-3-ил)-5-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин;
 6-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;

6-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 6-(2-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил](метил)амино)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метил-1,3-бензоксазол-4-карбонитрил;
 N-метил-6-(2-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 6-(2-[(1R,3S,5S)-1,5-диэтил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил](метил)амино)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 N-[(1R,3r,5S)-1,5-диэтил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;
 N-метил-6-(3-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 6-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 4-фтор-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол;
 N-метил-6-(2-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 2-метил-6-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин;
 2-метил-5-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин;
 2-метил-6-{2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин;
 2-метил-5-{2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин;
 6-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 5-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил;
 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол;
 6-{4-фтор-2-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 6-{2-[(1-этилпиперидин-4-ил)окси]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин;
 N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин; и
 6-(2-[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил](метил)амино)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил.
 4. Соединение или его солевая форма по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:
 N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин;
 6-(2-[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил](метил)амино)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
 N-[(1R,2S,3S,5S)-2-фтор-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
 5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол;
 3-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин;
 5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол;
 5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-{6-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-

ил} фенол;

3-[2,5-дифтор-4-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин;

5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол;

2-{6-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-[6-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил]фенол;

2-(6-{[(3R,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[6-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил]фенол;

2-[6-(2,6-диазапиро[3.5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-[6-(7-метил-1,7-диазапиро[3.5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-[6-(7-метил-2,7-диазапиро[4.4]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-[6-(2,7-диазапиро[3.5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{[(3S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-{6-[метил(1-метилазетидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-{6-[(3aS,7aR)-октагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{метил[(1s,4s)-4-(метиламино)циклогексил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{[(3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-{6-[(3aS,7aR)-5-метилоктагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{метил[(3R)-пиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{метил[(3S)-пиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{метил[3-(метиламино)циклобутил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{[(1r,4r)-4-(диметиламино)циклогексил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{метил[(3S)-1-метилпиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-{6-[(азетидин-3-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-[6-(1,7-диазапиро[3.5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-{6-[(3,3-диметилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-{6-[(2-азапиро[3.3]гептан-6-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-{6-[(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{[(3R,4S)-3-фторпиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

5-{2-[(2R,4r,6S)-2,6-диметилпиперидин-4-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,7-диметил[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин;

2-{6-[метил(1,3,3-триметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{метил[(1s,3s)-3-(метиламино)циклобутил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-{6-[(3aR,7aS)-октагидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-[6-(1,6-диазапиро[3.5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{[(1s,3s)-3-(диметиламино)циклобутил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{{(3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-{6-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
5-(1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(пирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол;
2-[6-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-{6-[(3aR,7aS)-6-метилоктагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-[6-(6-метил-1,6-дiazаспиро[3.5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-(6-{{(2S,4S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-(6-{{(2S,4S)-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-4-ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-{6-[(1-метилпирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-{6-[метил(пирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-{6-[метил(1-метилпирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-(6-{метил[(1r,3r)-3-(метиламино)циклобутил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
5-{2-[(1,2-диметилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрил;
N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
6-{2-[(1,2-диметилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил;
N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин;
2-(6-{{(3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-(6-{{(3S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-{6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-(6-{{[1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]фенол;
2-{6-[(1S,6R)-3,8-дiazабицикло[4.2.0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(пирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол;
2-{6-[(1S,6R)-3-метил-3,8-дiazабицикло[4.2.0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-{6-[(1R,6S)-3,8-дiazабицикло[4.2.0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-{6-[(1R,6S)-3-метил-3,8-дiazабицикло[4.2.0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(1-метилпирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол;
5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(7-метил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]фенол;
2-{6-[метил(1-пропилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-(6-{метил[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-(6-{{(2S,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;
2-(6-{метил[(2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;

2-(6-{{(2R,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил}}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;

2-{6-{{(азепан-4-ил}}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)фенол; и

2-(6-{{1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил}}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол.

5. Соединение по п.2, где соединение представляет собой соль соединения, выбранную из группы, состоящей из:

2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

N-метил-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-амин гидрохлорид;

N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин гидрохлорид;

6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амин гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

N-метил-5-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин гидрохлорид;

N-метил-5-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин гидрохлорид;

N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид;

N,N-диметил-1-[6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-амин гидрохлорид;

1-[6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-амин гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид;

6-(1H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

5-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин гидрохлорид;

N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

2-(4-фторпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

2-(азепан-4-ил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид;

2-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

2-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

N-метил-6-[2-метил-7-(трифторметил)-2H-индазол-5-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-

а)пиразин гидрохлорид;

6-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин гидрохлорид;

6-[2-метил-7-(трифторметил)-2Н-индазол-5-ил]-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин гидрохлорид;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-в]пиридазин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-в]пиридин гидрохлорид;

2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(6-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-1,3-бензоксазол гидрохлорид;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

4-фтор-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

4-фтор-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

6-(7-этил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин гидрохлорид;

6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин гидрохлорид;

6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин гидрохлорид;

5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-1Н-пиразоло[4,3-в]пиридин гидрохлорид;

5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-в]пиридин гидрохлорид;

6-(7-циклопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

6-(8-этил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-(2,4-диметил-1Н-бензимидазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

6-(2-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол дигидрохлорид;

2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]имидазо[1,2-в]пиридазин гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-ол гидробромид;

5-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

1-{5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-ил}метанамина дигидрохлорид;

5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-д]пиримидин-5-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

5-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-д]пиримидине гидрохлорид;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

2-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

6-[2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин гидрохлорид;

6-{4-фтор-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин гидрохлорид;

6-{2-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин гидрохлорид;

2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

2,8-диметил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин гидрохлорид;

2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

6-{4-фтор-2-[(2R)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин гидрохлорид;

4-фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

4-хлор-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

5-[4-хлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

N-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-2-амин гидрохлорид;

4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-N-[(2S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-[(2S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(октагидроиндолизин-7-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-N,2-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин гидрохлорид;

6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-беоотиазол-6-ил]-N,N,2-триметилимидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин гидрохлорид;

6-(7-циано-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-карбонитрила гидрохлорид;

2-метил-6-[2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-6-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразине гидрохлорид;

6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

N-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;

6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиазине гидрохлорид;
 4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;
 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;
 8-(бензилокси)-6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид;
 6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин гидрохлорид;
 6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ол гидрохлорид;
 2-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;
 4-фтор-6-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;
 2-метил-5-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;
 6-[2-(1-азабицикло[2,2,2]окт-4-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид;
 6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-8-феноксимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид;
 2-метил-6-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;
 2-метил-6-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;
 6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;
 6-{4-фтор-2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин гидрохлорид;
 4-фтор-6-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;
 6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин гидрохлорид;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин гидрохлорид;
 5-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;
 6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;
 5-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;
 6-[4-фтор-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин гидрохлорид;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин гидрохлорид;
 5-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;
 2-метил-5-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;
 6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин гидрохлорид;
 6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амин гидрохлорид;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин гидрохлорид;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин гидрохлорид;
 6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоновая кислота гидрохлорид;
 метил {6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил} ацетата гидрохлорид;
 {6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил} уксусная кислота гидрохлорид;
 6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-илокси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;
 6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамидатрифторацетат;
 6-{4-фтор-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;
 N-[(8-анти)-3-азабицикло[3,2,1]окт-8-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин гидрохлорид;
 6-{2-[(8-анти)-3-азабицикло[3,2,1]окт-8-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;
 2-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин гидрохлорид;
 6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрила гидрохлорид;
 6-{4-фтор-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрила гидрохлорид;
 6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид;
 6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрила гидрохлорид;
 6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамид гидрохлорид;
 N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-4-фтор-N-метил-6-(2-метил-2Н-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;
 N-(азетидин-3-ил)-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;
 5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин гидрохлорид;
 4-фтор-N-метил-6-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;
 6-{2-[9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;
 5-{2-[9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;
 N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид;
 6-{2-[(1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;
 N-[(1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин гидрохлорид;
 4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;
 4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S,4R)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид;
 N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид;
 N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид;
 N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид;
 N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид;
 N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(7-метокси-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид;

2-метил-6-{2-[(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)амино]}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид;

2-метил-5-{2-[(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)амино]}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид;

2-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]}[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

6-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]}[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

N-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-амина гидрохлорид;

5-{2-[(3-экто)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]}[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

6-{2-[(3-экто)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино]}[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

N-[(3-экто)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-амина гидрохлорид;

5-{2-[(3-экто)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино]}[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

2-{6-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино]}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид;

6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин гидрохлорид;

6-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

5-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазола гидрохлорид; и

6-(2-{[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил](метил)амино})[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила дигидрохлорид.

б. Соединение по п.2, где соединение представляет собой соль соединения, выбранную из группы, состоящей из:

N-[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид;

6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-2-амина гидрохлорид;

N-(9-азабицикло[3,3,1]нонан-3-ил)-5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N метил[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-амина гидрохлорид;

6-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид;

6-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид;

6-(2-{[(1R,3S,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил](метил)амино})[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метил-1,3-бензоксазол-4-карбонитрила трифторацетат;

N-метил-6-(2-метилимидазо[2,1-б][1,3]тиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид;

6-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазина гидрохлорид;

4-фтор-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазола гидрохлорид;

N-метил-6-(2-метилимидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид;

2-метил-6-{2-[(пиперидин-4-ил)окси]}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид;

6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин гидрохлорид;

2-метил-5-{2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид;

6-(2-{[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила дигидрохлорид;

N-[(1R,2S,3S,5S)-2-фтор-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид;

5-(1H-имидазол-1-ил)-2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенола формиат;

3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин формиат;

3-[2,5-дифтор-4-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин формиат;

2-[6-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола формиат;

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил} фенола гидрохлорид;

2-(6-{[(3R,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола формиат;

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил} фенола гидрохлорид;

2-[6-(2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-[6-(7-метил-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-[6-(7-метил-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-[6-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)фенола формиат;

2-(6-{[(3S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола формиат;

2-{6-[(3aS,7aR)-октагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{метил[(1s,4s)-4-(метиламино)циклогексил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{[(3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола формиат;

2-{6-[(3aS,7aR)-5-метилоктагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{метил[(3R)-пиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{метил[(3S)-пиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{метил[3-(метиламино)циклобутил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дитрифторацетат;

2-(6-{[(1r,4r)-4-(диметиламино)циклогексил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{метил[(3S)-1-метилпиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-{6-[(азетидин-3-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-[6-(1,7-диазаспиро[3.5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-{6-[(3,3-диметилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-{6-[(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

5-{2-[(2R,4r,6S)-2,6-диметилпиперидин-4-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,7-диметил[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин гидрохлорид;

2-{6-[метил(1,3,3-триметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-(6-{метил[(1s,3s)-3-(метиламино)циклобутил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;

2-{6-[(3aR,7aS)-октагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-

- (1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;
 2-[6-(1,6-дiazаспиро[3.5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;
 2-(6-{{(1s,3s)-3-(диметиламино)циклобутил}(метил)амино}}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;
 2-(6-{{(3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил}(метил)амино}}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола формиат;
 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(пирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенола формиат;
 2-[6-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)фенола формиат;
 2-{6-[(3aR,7aS)-6-метилоктагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;
 2-[6-(6-метил-1,6-дiazаспиро[3.5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;
 2-(6-{{(2S,4S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил}(метил)амино}}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;
 2-(6-{{(2S,4S)-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-4-ил}(метил)амино}}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;
 2-(6-{{метил}[(1r,3r)-3-(метиламино)циклобутил]амино}}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид;
 N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин трифторацетат;
 2-{6-[(1S,6R)-3,8-дiazабицикло[4.2.0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат;
 2-{6-[(1S,6R)-3-метил-3,8-дiazабицикло[4.2.0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат;
 2-{6-[(1R,6S)-3,8-дiazабицикло[4.2.0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат;
 2-{6-[(1R,6S)-3-метил-3,8-дiazабицикло[4.2.0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат;
 2-(6-{{метил}[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]амино}}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат;
 2-(6-{{(2S,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил}(метил)амино}}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат;
 2-(6-{{метил}[(2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]амино}}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат, и
 2-(6-{{(2R,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил}(метил)амино}}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат.
7. Способ лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения или его солевой формы по любому из пп.1-6.
8. Способ по п.7, где эффективное количество соединения или его солевой формы находится в диапазоне от 0,001 мг/кг/сутки до 500 мг/кг/сутки.
9. Применение соединения или его солевой формы по любому из пп.1-6 для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.
10. Применение по п.9, где количество соединения находится в диапазоне от 1,0 нг до 10000 мг.
11. Применение соединения или его солевой формы по любому из пп.1-6 при производстве лекарственного средства для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.
12. Применение соединения или его солевой формы по любому из пп.1-6 в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами в фармацевтической композиции для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.
13. Применение по п.12, где количество соединения или его солевой формы в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 1,0 нг до 10000 мг.

