

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391002 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.07.27

(22) Дата подачи заявки  
2021.09.24

(51) Int. Cl. *A61K 31/41* (2006.01)  
*A61K 31/4192* (2006.01)  
*A61K 31/495* (2006.01)  
*C07D 257/04* (2006.01)  
*C07D 257/10* (2006.01)  
*C07D 403/14* (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ СаМКП

(31) 63/084,217

(32) 2020.09.28

(33) US

(86) PCT/US2021/052025

(87) WO 2022/067082 2022.03.31

(71) Заявитель:

КАРДУРИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)

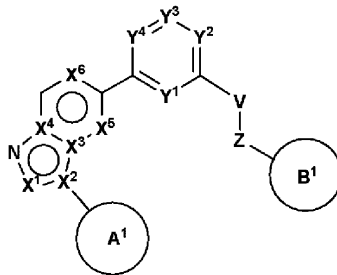
(72) Изобретатель:

Мацунага Нобуюки, Сиран Дзюня,  
Окава Томохиро, Миямото Ясуфуми,  
Сиюкава Дзениу, Накахата Такаси,  
Сибуя Акито, Кавада Акира (JP),  
Маккос Малкольм (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к конденсированному гетероарильному соединению, обладающему ингибиторным действием в отношении СаМКП, которое, как ожидается, может быть пригодным в качестве средства для профилактики или лечения заболеваний сердца (в частности, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, послеоперационной фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, фатальной аритмии) и тому подобное. Настоящее изобретение относится к соединению, представленному формулой (I), где каждый символ имеет значения, определенные в описании, или его фармацевтически приемлемой соли.



A1

202391002

202391002

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577959EA/032

### КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ СаМКII

#### Область изобретения

[0001] Настоящее изобретение относится к конденсированному гетероарильному соединению, обладающему ингибиторным действием в отношении кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (в некоторых местах настоящего описания обозначаемой аббревиатурой «СаМКII»), которое, как ожидается, будет пригодным в качестве средства для профилактики или лечения заболеваний сердца (в частности, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, послеоперационной фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, фатальной аритмии) и тому подобное.

#### Уровень техники

[0002] Заболевания сердца включают сердечную недостаточность, аритмию, инфаркт миокарда, стенокардию, пороки клапанов сердца и тому подобное, и они представляют собой болезни с высокой летальностью. При лечении сердечных заболеваний лекарственными средствами симптомы подавляются за счет контроля каждого фактора риска и симптоматической терапии. Однако удовлетворенность лечением остается на низком уровне, и радикальная терапия в настоящее время отсутствует.

Комплекс кальций-кальмодулин связывается с  $Ca^{2+}$ /кальмодулин-зависимой протеинкиназой (СаМК), входящей в состав серин/треониновой протеинкиназы, и активирует киназу. Семейство СаМК включает СаМКII, и четыре изоформы ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ ) существуют как СаМКII. СаМКII  $\alpha$  и СаМКII  $\beta$  экспрессируются в основном в тканях головного мозга, и СаМКII  $\gamma$  и СаМКII  $\delta$  экспрессируются во многих тканях, включая сердце. СаМКII активируется аминокислотной модификацией в результате окислительного стресса или гипергликемии, в дополнение к связыванию комплекса кальций-кальмодулин. СаМКII регулирует функции клеток посредством фосфорилирования фактора транскрипции, который является субстратом, это белок, который играет роль в поглощении/выделении  $Ca^{2+}$  в органеллах, белок, который регулирует сокращение и расслабление мышц, канал, который регулирует внутриклеточную концентрацию ионов и тому подобное, за счет активации киназы.

В некоторых документах предполагается, что СаМКII играет отрицательную роль в развитии сердечных заболеваний. Экспрессия и активность СаМКII повышены в сердце человека или животного с сердечной недостаточностью (непатентные документы 1-4). Сообщалось, что у трансгенных мышей, сверхэкспрессирующих СаМКII  $\delta$  в сердечной ткани, развивается гипертрофия сердца и сердечная недостаточность (непатентный документ 4). По данным исследований с использованием ингибитора фармакологическим методом и исследований с использованием генной делеции генетическим методом, сообщалось о протективном действии в отношении развития сердечной недостаточности, гипертрофии сердца, инфаркта миокарда и аритмии за счет ингибирования СаМКII и

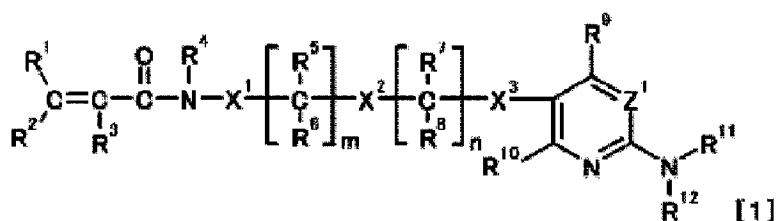
гиперэкспрессии ингибиторного белка СаМКП у мышей (непатентные документы 5-7). В отношении катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии сообщается о подавлении заболевания под действием ингибитора СаМКП у мутантной мыши с нокаутом рианоцина (мышь RyR2R4496C+/-) (непатентный документ 8). Эти данные позволяют предположить о наличии ингибиторов СаМКП для профилактики и/или лечения заболеваний сердца, включая сердечную недостаточность, сердечную гипертрофию, инфаркт миокарда и сердечную аритмию.

Недавно сообщалось о стимулирующем действии СаМКП на рост или метастазирование определенного типа рака (непатентный документ 9). Кроме того, также показано терапевтическое действие ингибирования СаМКП в отношении острой почечной недостаточности, гипертрофии интимы, фиброза печени, инсульта, боли, ревматоидного артрита и тому подобное (непатентные документы 10-15).

Однако с использованием генетических методов достигается только дефицит белка или сверхэкспрессия ингибиторного белка, и они отличаются от механизма, который временно ингибирует активность киназы, и поэтому нельзя всегда ожидать эффектов от ингибитора киназы. Кроме того, ингибиторы, о которых уже сообщалось, не подходят для применения в качестве лекарственного средства для селективного ингибитора СаМКП, поскольку они обладают низкой киназной селективностью в отношении СаМКП, или они не подходят для перорального введения или длительного введения.

[0003] В качестве гетероциклического соединения известны следующие соединения. В патентном документе 1 описывается соединение, представленное следующей формулой (I):

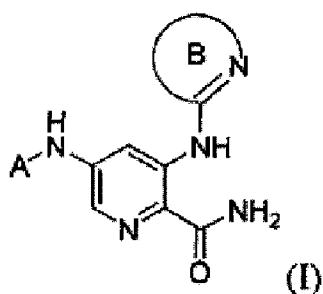
[0004]



[0005] где каждый символ имеет значения, определенные в патентном документе 1, которое является ингибитором FLT3 и пригодно для лечения острого миелогенного лейкоза и т.п.

[0006] В патентном документе 2 описывается соединение, представленное следующей формулой (I):

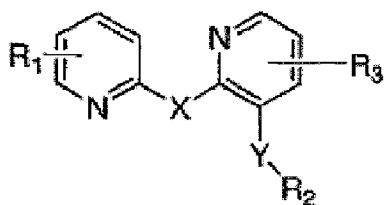
[0007]



[0008] где каждый символ имеет значения, определенные в патентном документе 2, которое представляет собой ингибитор Syk (тирозинкиназы селезенки) и пригодно для лечения заболеваний или патологических состояний, опосредованных Syk (например, ревматизма).

[0009] В патентном документе 3 описывается соединение, представленное следующей формулой (I):

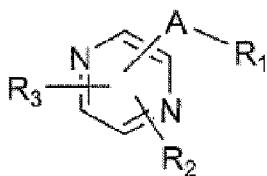
[0010]



[0011] где каждый символ имеет значения, определенные в патентном документе 3, которое является модулятором mGluR (метаботропных рецепторов глутамата) 5 и пригодно для лечения или профилактики заболеваний или патологических состояний, в развитие которых вовлечен mGluR5 (например, болевой синдром, тревожность, депрессия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и тому подобное).

[0012] В патентном документе 4 описывается соединение, представленное следующей формулой (I):

[0013]

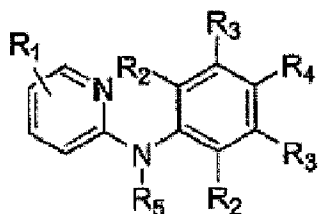


[0014] где каждый символ имеет значения, определенные в патентном документе 4, которое представляет собой ингибитор киназы (в частности, ингибитор киназного домена в рецепторе VEGF (ингибитор тирозинкиназы рецептора VEGF)) и пригодно для лечения сосудистых аномалий, опухолей, диабетической ретинопатии, ревматизма, эндометриоза, псориаза и тому подобное.

[0015] В патентном документе 5 описывается соединение, представленное

следующей формулой (I):

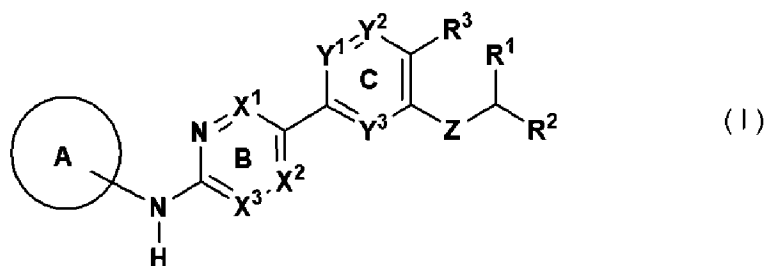
[0016]



[0017] где каждый символ имеет значения, определенные в патентном документе 5, которое является ингибитором киназы (киназы p38 и т.д.) и пригодно для снижения ишемической гибели клеток (в частности, для уменьшения травматической гибели нейронов).

[0018] В патентном документе 6 описывается соединение, представленное следующей формулой (I):

[0019]



(I)

[0020] где каждый символ имеет значения, определенные в патентном документе 6, является ингибитором кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II и пригодно для профилактики или лечения сердечных заболеваний.

### Список документов

#### Патентные документы

[0021] Патентный документ 1: WO 2013/157540

Патентный документ 2: WO 2013/052394

Патентный документ 3: WO 2005/021529

Патентный документ 4: WO 2002/024681

Патентный документ 5: WO 2002/011724

Патентный документ 6: WO 2018/183112

#### Непатентные документы

[0022] Непатентный документ 1: European Journal of Heart Failure, vol. 16, p.1292-1300

Непатентный документ 2: Circulation Research, vol.84, p.713-721

Непатентный документ 3: Molecular Endocrinology, vol.17, p.183-192

Непатентный документ 4: Circulation Research, vol.92, p.912-919

Непатентный документ 5: Proceedings of the National Academy of Sciences, vol.106, p.2342-2347

Непатентный документ 6: Circulation Research, vol.112, p.935-944

Непатентный документ 7: Nature, vol.502, p.372-376

Непатентный документ 8: Journal of Molecular and Cellular Cardiology, vol.50, p.214-222

Непатентный документ 9: Oncotarget, vol.20, p.11725-11734

Непатентный документ 10: Arterioscler Thromb Vasc Biol, vol.28, p.441-447

Непатентный документ 11: Cell Calcium, vol.45, p.284-292

Непатентный документ 12: J Clin Invest, vol.119, p.2925-2941

Непатентный документ 13: J Biol Chem, vol.285, p.20675-20682

Непатентный документ 14: J Pharmacol Exp Ther, vol.325, p.267-275

Непатентный документ 15: BMC Musculoskelet Disord, vol.30, p.61.

### Сущность изобретения

#### Проблемы для решения изобретением

[0023] Целью настоящего изобретения является создание конденсированного гетероарильного соединения, обладающего ингибиторным действием в отношении СаМКП, которое, как ожидается, может быть использовано в качестве средства для профилактики или лечения заболеваний сердца (в частности, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, послеоперационной фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, фатальная аритмия) и тому подобное.

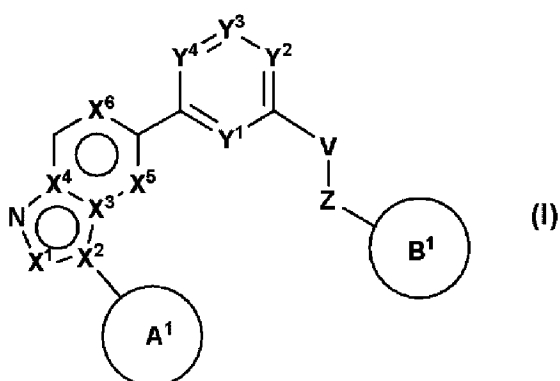
#### Средства для решения проблем

[0024] Авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования в попытке решить вышеуказанные проблемы и обнаружили, что соединение, представленное следующей формулой (I), обладает ингибиторным действием в отношении СаМКП и, следовательно, ожидается, что оно будет пригодным в качестве средства для профилактики или лечения заболеваний сердца (в частности, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, послеоперационной фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, фатальной аритмии) и тому подобное, что привело к завершению настоящего изобретения.

[0025] Следовательно, настоящее изобретение обеспечивает следующее.

1. Соединение, представленное формулой (I):

[0026]



[0027] где:

$X^1$  представляет собой N или  $CR^{X1}$ , где  $R^{X1}$  представляет собой атом водорода, атом галогена или  $C_{1-6}$  алкильную группу;

$X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  каждый независимо представляет собой C или N, и один из  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой N, и два других представляют собой C;

$X^5$  представляет собой N или  $CR^{X5}$ , где  $R^{X5}$  представляет собой атом водорода;

$X^6$  представляет собой N или  $CR^{X6}$ , где  $R^{X6}$  представляет собой атом водорода;

кольцо  $A^1$  представляет собой необязательно дополнительно замещенный  $C_{6-14}$  ароматический углеводород, необязательно дополнительно замещенный ароматический гетероцикл или необязательно дополнительно замещенный неароматический гетероцикл, каждый из которых необязательно конденсирован с необязательно замещенным 5- или 6-членным кольцом;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y1}$ , где  $R^{Y1}$  представляет собой атом водорода;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ , где  $R^{Y2}$  представляет собой атом водорода, атом галогена или цианогруппу;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ , где  $R^{Y3}$  представляет собой атом водорода или атом галогена;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ , где  $R^{Y4}$  представляет собой атом водорода или атом галогена;

кольцо  $B^1$  представляет собой необязательно дополнительно замещенный ароматический гетероцикл;

V представляет собой O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> или N(R<sup>V</sup>), где R<sup>V</sup> представляет собой атом водорода или необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильную группу; и

Z представляет собой необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкиленовую группу; или его фармацевтически приемлемая соль (в дальнейшем иногда называемое соединением (I)).

[0028] 2. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п.1, где V представляет собой O.

3. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п.1, где кольцо  $B^1$  представляет собой необязательно дополнительно замещенный 5-членный ароматический гетероцикл.

4. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п.1, где Z представляет собой необязательно замещенную этиленовую группу.

5. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п.1, где  $X^5$  представляет собой N.

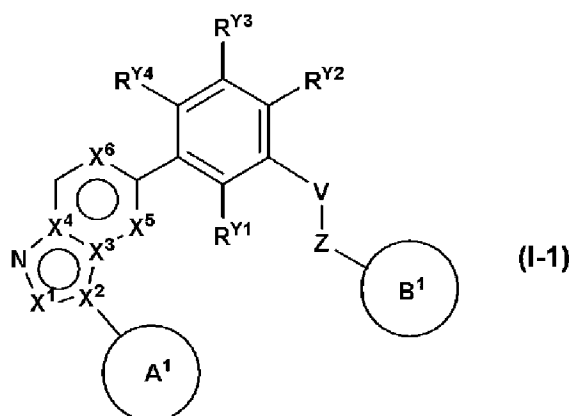
6. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п.1, где  $X^6$  представляет собой NH.

7. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п.1, где, по меньшей мере, один из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляет собой N.

[0029] 8. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному

п.1, которое представляет собой соединение, представленное формулой (I-1):

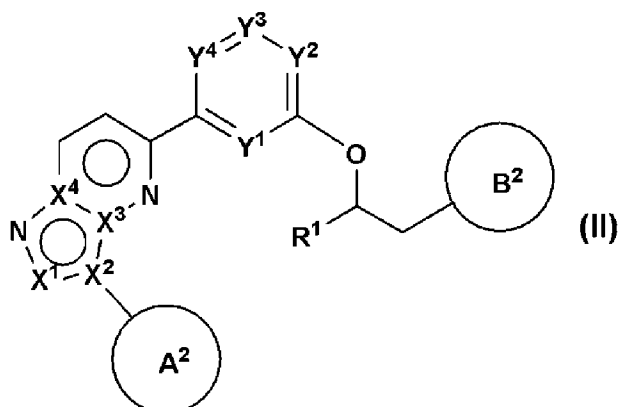
[0030]



[0031] где каждый символ имеет значения, определенные в вышеуказанном п.1, или его фармацевтически приемлемая соль (в дальнейшем иногда называемое соединением (I-1)).

[0032] 9. Соединение, представленное формулой (II):

[0033]



[0034] где:

X<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>Y1</sup>, где R<sup>Y1</sup> представляет собой атом водорода, атом галогена или C<sub>1-6</sub> алкильную группу;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> каждый независимо представляет собой C или N, и один из X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляет собой N, и два других представляют собой C;

кольцо A<sup>2</sup> представляет собой необязательно дополнительно замещенное бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенный 5- или 6-членный ароматический гетероцикл или необязательно дополнительно замещенный 5- или 6-членный неароматический гетероцикл, каждый из которых необязательно конденсирован с необязательно замещенным 5- или 6-членным кольцом;

Y<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>Y1</sup>, где R<sup>Y1</sup> представляет собой атом водорода;

Y<sup>2</sup> представляет собой N или CR<sup>Y2</sup>, где R<sup>Y2</sup> представляет собой атом водорода, атом галогена или цианогруппу;



$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ , где  $R^{Y3}$  представляет собой атом водорода или атом галогена;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ , где  $R^{Y4}$  представляет собой атом водорода или атом галогена;

кольцо  $B^2$  представляет собой необязательно дополнительно замещенный 5-членный ароматический гетероцикл; и

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу;

или его фармацевтически приемлемая соль (в дальнейшем иногда называемое соединением (II)).

[0035] 10. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п.9, где  $X^1$  представляет собой  $CH$ .

11. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п.9, где кольцо  $B^2$  представляет собой тетразол или триазол, каждый из которых связан по его атому азота.

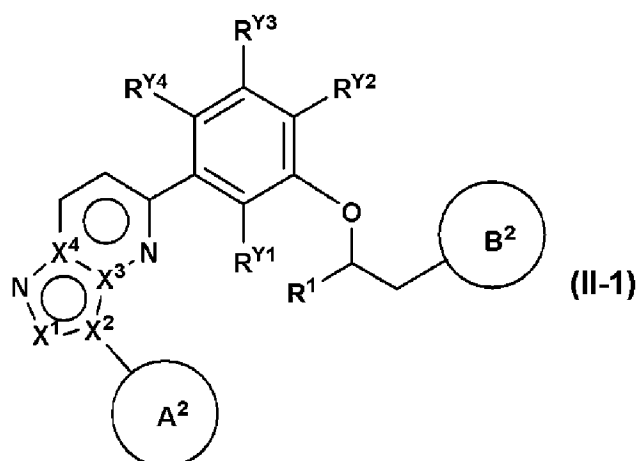
12. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п.9, где  $R^1$  представляет собой метил.

13. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п.9, где кольцо  $A^2$  представляет собой бензольное кольцо, 6-членный ароматический гетероцикл или 6-членный неароматический гетероцикл, каждый из которых дополнительно замещен одной цианогруппой и необязательно дополнительно замещен.

14. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п.9, где, по меньшей мере, один из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляет собой N.

[0036] 15. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п.9, которое представляет собой соединение, представленное формулой (II-1):

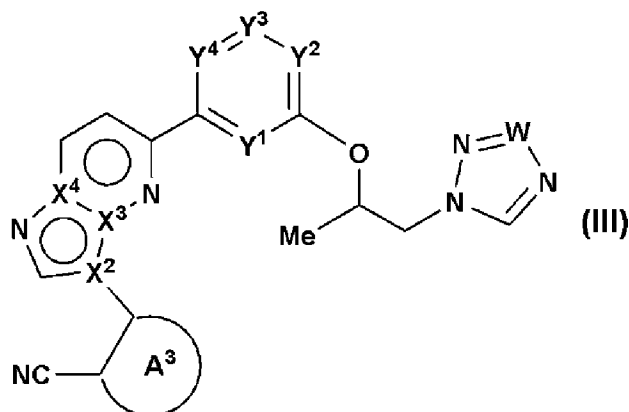
[0037]



[0038] где каждый символ имеет значения, определенные в вышеуказанном п.9, или его фармацевтически приемлемая соль (в дальнейшем иногда называемое соединением (II-1)).

[0039] 16. Соединение, представленное формулой (III):

[0040]



[0041]  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  каждый независимо представляет собой С или N, и один из  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой N, и два других представляют собой С;

кольцо  $A^3$  представляет собой необязательно дополнительно замещенное бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенный 6-членный азотсодержащий ароматический гетероцикл или необязательно дополнительно замещенный 6-членный азотсодержащий неароматический гетероцикл;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y1}$ , где  $R^{Y1}$  представляет собой атом водорода;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ , где  $R^{Y2}$  представляет собой атом водорода, атом галогена или цианогруппу;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ , где  $R^{Y3}$  представляет собой атом водорода или атом галогена;

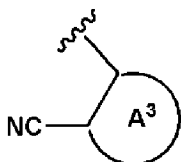
$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ , где  $R^{Y4}$  представляет собой атом водорода или атом галогена; и

W представляет собой N или CH;

или его фармацевтически приемлемая соль (в дальнейшем иногда называемое соединением (III)).

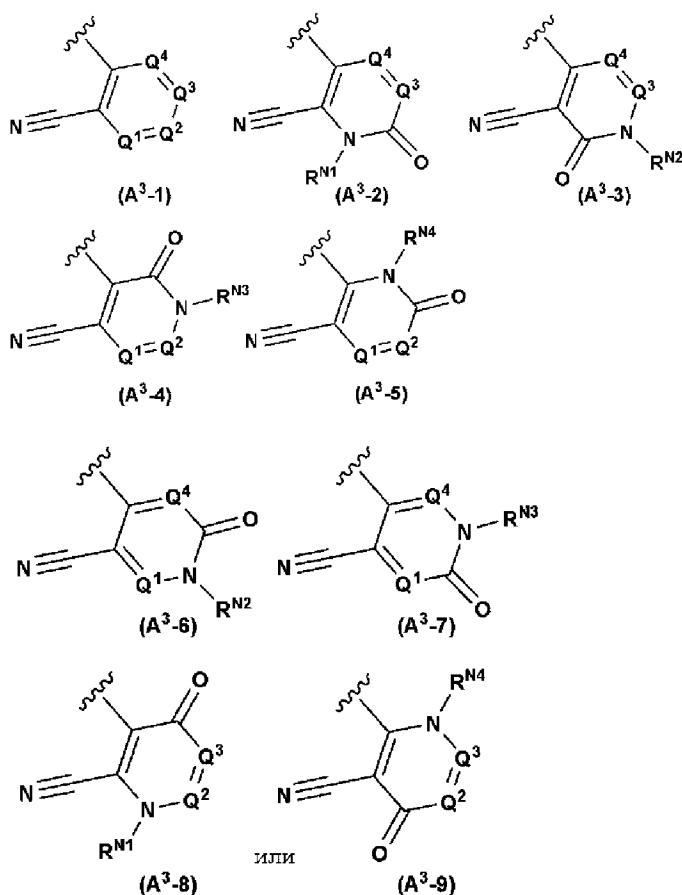
[0042] 17. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п. 16, где частичная структура, представленная формулой:

[0043]



[0044] представляет собой частичную структуру, представленную формулой ( $A^3$ -1)-( $A^3$ -9);

[0045]



[0046] где:

Q<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>Q1</sup>, где R<sup>Q1</sup> представляет собой:

- (a) атом водорода,
- (b) цианогруппу,
- (c) атом галогена,
- (d) гидроксильную группу,
- (e) карбоксильную группу,
- (f) аминогруппу,
- (g) необязательно замещенную C<sub>1-6</sub> алкильную группу,
- (h) необязательно замещенную C<sub>1-6</sub> алкоксигруппу,
- (i) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильную группу,
- (j) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильную группу,
- (k) необязательно замещенную моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппу,
- (l) необязательно замещенную моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппу,
- (m) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкоксикарбониламиногруппу,
- (n) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильную группу,
- (o) ди-C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилиденаминогруппу,
- (p) C<sub>3-10</sub> циклоалкильную группу,
- (q) необязательно замещенную C<sub>3-10</sub> циклоалкилоксигруппу,
- (r) 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу,

(s) необязательно замещенный 3-8-членный моноциклический неароматический гетероциклиокси,

(t) необязательно замещенную 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилкарбонильную группу, или

(u) 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилиденаминогруппу,

$Q^2$  представляет собой N или  $CR^{Q2}$ , где  $R^{Q2}$  представляет собой:

(a) атом водорода,

(b) атом галогена или

(c)  $C_{1-6}$  алкоксигруппу,

$Q^3$  представляет собой N или  $CR^{Q3}$ , где  $R^{Q3}$  представляет собой:

(a) атом водорода,

(b) цианогруппу,

(c) атом галогена,

(d) карбоксильную группу,

(e) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильную группу,

(f) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкоксигруппу,

(g)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу,

(h)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу,

(i) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу,

(j) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу,

(k) ди- $C_{1-6}$  алкилсульфинилиденаминогруппу, или

(l) 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилиденаминогруппу,

$Q^4$  представляет собой N или  $CR^{Q4}$ , где  $R^{Q4}$  представляет собой:

(a) атом водорода, или

(b) атом галогена, и

каждый N из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  необязательно окислен;

$R^{N1}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу;

$R^{N2}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу;

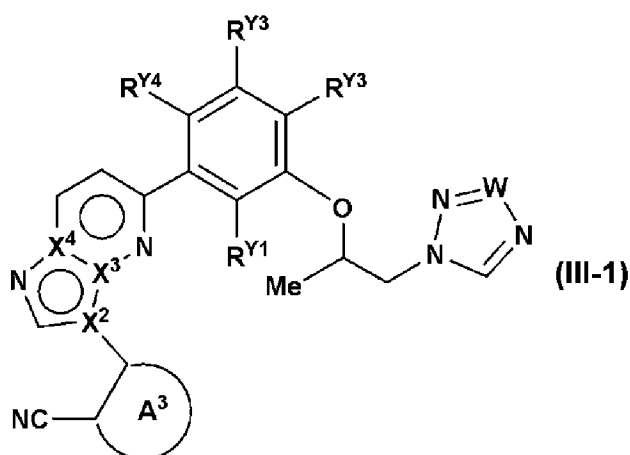
$R^{N3}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу; и

$R^{N4}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена.

18. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п.16, где, по меньшей мере, один из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляет собой N.

[0047] 19. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п.16, которое представляет собой соединение, представленное формулой (III-1):

[0048]



[0049] где каждый символ имеет значения, определенные в вышеуказанном п.16, или его фармацевтически приемлемая соль (в дальнейшем иногда называемое соединением (III-1)).

[0050] 20. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

2-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрила,

2-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрила,

2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрила,

2-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин-3-карбонитрила,

4-фтор-2-[6-(5-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрила,

4-methокси-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрила,

2-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрила,

4-фтор-2-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрила,

4-фтор-2-метокси-6-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиазин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрила,

4-фтор-2-метокси-6-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрила, и

4-фтор-2-метокси-6-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрила,

или фармацевтически приемлемой соли.

[0051] 21. Лекарственное средство, содержащее соединение или фармацевтически приемлемую соль по вышеуказанному п.1.

22. Лекарственное средство по вышеуказанному п.21, которое представляет собой ингибитор кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II.

23. Лекарственное средство по вышеуказанному п.21, которое представляет собой средство для профилактики или лечения заболеваний сердца.

24. Лекарственное средство по вышеуказанному п.23, где заболевание сердца выбрано из катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, послеоперационной фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности и фатальной аритмии.

[0052] 25. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п.1 для применения в профилактике или лечении заболеваний сердца.

26. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по вышеуказанному п.25, где заболевание сердца выбрано из катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, послеоперационной фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности и фатальной аритмии.

[0053] 27. Способ ингибирования кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II у млекопитающего, который включает введение млекопитающему эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли по вышеуказанному п.1.

28. Способ профилактики или лечения заболеваний сердца у млекопитающего, который включает введение млекопитающему эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли по вышеуказанному п.1.

29. Способ по вышеуказанному п.28, где заболевание сердца выбрано из катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, послеоперационной фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности и фатальной аритмии.

[0054] 30. Применение соединения или фармацевтически приемлемой соли по вышеуказанному п.1 для получения средства для профилактики или лечения заболеваний сердца.

31. Применение по вышеуказанному п.30, где заболевание сердца выбрано из катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, послеоперационной фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности и фатальной аритмии.

### **Эффект изобретения**

[0055] В соответствии с настоящим изобретением обеспечивается конденсированное гетероарильное соединение, обладающее высоким ингибиторным действием на CaMKII, которое, как ожидается, будет пригодным в качестве средства для профилактики или лечения заболеваний сердца (в частности, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, послеоперационной фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, фатальной аритмии) и тому подобное.

### **[0056] Подробное описание изобретения**

Настоящее изобретение подробно поясняется ниже.

[0057] Определение каждого заместителя, используемого в настоящем описании, подробно описано ниже. Если не указано иное, то каждый заместитель имеет следующее

определение.

В настоящем описании примеры «атома галогена» включают атом фтора, хлора, брома и йода.

В настоящем описании примеры « $C_{1-6}$  алкильной группы» включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил.

В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной  $C_{1-6}$  алкильной группы» включают  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно содержащую 1-7, предпочтительно 1-5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метил, хлорметил, диформетил, трихлорметил, триформетил, этил, 2-бромэтил, 2,2,2-трифторэтил, тетрафторэтил, пентафторэтил, пропил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, изопропил, бутил, 4,4,4-трифторбутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил и 6,6,6-трифторгексил.

В настоящем описании примеры « $C_{2-6}$  алкенильной группы» включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и 5-гексенил.

В настоящем описании примеры « $C_{2-6}$  алкинильной группы» включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и 4-метил-2-пентинил.

В настоящем описании примеры « $C_{3-10}$  циклоалкильной группы» включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил и адамантил.

В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы» включают  $C_{3-10}$  циклоалкильную группу, необязательно содержащую 1-7, предпочтительно 1-5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают циклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 2,3-дифторциклопропил, циклобутил, дифторциклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

В настоящем описании примеры « $C_{3-10}$  циклоалкенильной группы» включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

В настоящем описании примеры « $C_{6-14}$  арильной группы» включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил и 9-антрил.

В настоящем описании примеры « $C_{7-16}$  аралкильной группы» включают бензил, фенетил, нафтилметил и фенилпропил.

[0058] В настоящем описании примеры « $C_{1-6}$  алкоксигруппы» включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной  $C_{1-6}$  алкоксигруппы» включают  $C_{1-6}$  алкоксигруппу, необязательно содержащую 1-7, предпочтительно 1-5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метокси, дифторметокси, трифторметокси, этокси, 2,2,2-трифторэтокси, пропокси, изопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В настоящем описании примеры « $C_{3-10}$  циклоалкилоксигруппы» включают циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси.

В настоящем описании примеры « $C_{1-6}$  алкилтиогруппы» включают метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, пентилтио и гексилтио.

В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной  $C_{1-6}$  алкилтиогруппы» включают  $C_{1-6}$  алкилтиогруппу, необязательно содержащую 1-7, предпочтительно 1-5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метилтио, дифторметилтио, трифторметилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, 4,4,4-трифторбутилтио, пентилтио и гексилтио.

В настоящем описании примеры « $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы» включают ацетил, пропаноил, бутаноил, 2-метилпропаноил, пентаноил, 3-метилбутаноил, 2-метилбутаноил, 2,2-диметилпропаноил, гексаноил и гептаноил.

В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы» включают  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу, необязательно содержащую 1-7, предпочтительно 1-5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил и гексаноил.

В настоящем описании примеры « $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы» включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил и гексилоксикарбонил.

В настоящем описании примеры « $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы» включают бензоил, 1-нафтоил и 2-нафтоил.

В настоящем описании примеры « $C_{7-16}$  аралкилкарбонильной группы» включают фенилацетил и фенилпропионил.

В настоящем описании примеры «5-14-членной ароматической гетероциклической карбонильной группы» включают никотиноил, изоникотиноил, теноил и фуроил.

В настоящем описании примеры «3-14-членной неароматической гетероциклической карбонильной группы» включают морфолинилкарбонил, пиперидинилкарбонил и пирролидинилкарбонил.

[0059] В настоящем описании примеры «моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы» включают метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил



и N-этил-N-метилкарбамоил.

В настоящем описании примеры «моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоильной группы» включают бензилкарбамоил и фенетилкарбамоил.

В настоящем описании примеры « $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы» включают метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил и трет-бутилсульфонил.

В настоящем описании примеры «необязательно галогенированной  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы» включают  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу, необязательно содержащую 1-7, предпочтительно 1-5 атомов галогена. Ее конкретные примеры включают метилсульфонил, дифторметилсульфонил, трифторметилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, 4,4,4-трифторбутилсульфонил, пентилсульфонил и гексилсульфонил.

В настоящем описании примеры « $C_{6-14}$  арилсульфонильной группы» включают фенилсульфонил, 1-нафтилсульфонил и 2-нафтилсульфонил.

[0060] В настоящем описании примеры «заместителя» включают атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную карбамоильную группу, необязательно замещенную тиокарбамоильную группу, необязательно замещенную сульфоамойльную группу, необязательно замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу и необязательно замещенную силильную группу.

В настоящем описании примеры «углеводородной группы» (включая «углеводородную группу» в «необязательно замещенной углеводородной группе») включают  $C_{1-6}$  алкильную группу,  $C_{2-6}$  алкенильную группу,  $C_{2-6}$  алкинильную группу,  $C_{3-10}$  циклоалкильную группу,  $C_{3-10}$  циклоалкенильную группу,  $C_{6-14}$  арильную группу и  $C_{7-16}$  аралкильную группу.

[0061] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной углеводородной группы» включают углеводородную группу, необязательно имеющую заместитель(и), выбранный из следующей группы заместителей А.

Заместитель группы А:

- (1) атом галогена,
- (2) нитрогруппа,
- (3) цианогруппа,
- (4) оксогруппа,
- (5) гидроксильная группа,
- (6) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкоксигруппа,
- (7)  $C_{6-14}$  арилоксигруппа (например, фенокси, нафтокси),
- (8)  $C_{7-16}$  аралкилоксигруппа (например, бензилокси),
- (9) 5-14-членная ароматическая гетероциклилоксигруппа (например, пиридилокси),
- (10) 3-14-членная неароматическая гетероциклилоксигруппа (например,

морфолинилокси, пиперидинилокси),

(11) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонилксигруппа (например, ацетокси, пропаноилокси),

(12) C<sub>6-14</sub> арилкарбонилксигруппа (например, бензоилокси, 1-нафтоилокси, 2-нафтоилокси),

(13) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонилксигруппа (например, метоксикарбонилкси, этоксикарбонилкси, пропоксикарбонилкси, бутоксикарбонилкси),

(14) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоилоксигруппа (например, метилкарбамоилокси, этилкарбамоилокси, диметилкарбамоилокси, диэтилкарбамоилокси),

(15) C<sub>6-14</sub> арилкарбамоилоксигруппа (например, фенилкарбамоилокси, нафтилкарбамоилокси),

(16) 5-14-членная ароматическая гетероциклкарбонилксигруппа (например, никотиноилокси),

(17) 3-14-членная неароматическая гетероциклкарбонилксигруппа (например, морфолинилкарбонилкси, пиперидинилкарбонилкси),

(18) необязательно галогенированная C<sub>1-6</sub> алкилсульфонилксигруппа (например, метилсульфонилкси, трифторметилсульфонилкси),

(19) C<sub>6-14</sub> арилсульфонилксигруппа, необязательно замещенная C<sub>1-6</sub> алкильная группа (например, фенилсульфонилкси, толуолсульфонилкси),

(20) необязательно галогенированная C<sub>1-6</sub> алкилтиогруппа,

(21) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая группа,

(22) 3-14-членная неароматическая гетероциклическая группа,

(23) формильная группа,

(24) карбоксильная группа,

(25) необязательно галогенированная C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильная группа,

(26) C<sub>6-14</sub> арилкарбонильная группа,

(27) 5-14-членная ароматическая гетероциклкарбонильная группа,

(28) 3-14-членная неароматическая гетероциклкарбонильная группа,

(29) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильная группа,

(30) C<sub>6-14</sub> арилоксикарбонильная группа (например, фенилоксикарбонил, 1-нафтилоксикарбонил, 2-нафтилоксикарбонил),

(31) C<sub>7-16</sub> аралкилоксикарбонильная группа (например, бензилоксикарбонил, фенетилоксикарбонил),

(32) карбамоильная группа,

(33) тиокарбамоильная группа,

(34) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильная группа,

(35) C<sub>6-14</sub> арилкарбамоильная группа (например, фенилкарбамоил),

(36) 5-14-членная ароматическая гетероциклкарбамоильная группа (например, пиридилкарбамоил, тиенилкарбамоил),

(37) 3-14-членная неароматическая гетероциклкарбамоильная группа (например, морфолинилкарбамоил, пиперидинилкарбамоил),

- (38) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкилсульфонильная группа,
- (39)  $C_{6-14}$  арилсульфонильная группа,
- (40) 5-14-членная ароматическая гетероциклсульфонильная группа (например, пиридилсульфонил, тиенилсульфонил),
- (41) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкилсульфинильная группа,
- (42)  $C_{6-14}$  арилсульфинильная группа (например, фенилсульфинил, 1-нафтилсульфинил, 2-нафтилсульфинил),
- (43) 5-14-членная ароматическая гетероциклсульфинильная группа (например, пиридилсульфинил, тиенилсульфинил),
- (44) аминогруппа,
- (45) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппа (например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, дибутиламино, N-этил-N-метиламино),
- (46) моно- или ди- $C_{6-14}$  ариламиногруппа (например, фениламино),
- (47) 5-14-членная ароматическая гетероциклиламиногруппа (например, пиридиламино),
- (48)  $C_{7-16}$  аралкиламиногруппа (например, бензиламино),
- (49) формиламиногруппа,
- (50)  $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппа (например, ацетиламино, пропаноиламино, бутаноиламино),
- (51) ( $C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкилкарбонил)аминогруппа (например, N-ацетил-N-метиламино),
- (52)  $C_{6-14}$  арилкарбониламиногруппа (например, фенилкарбониламино, нафтилкарбониламино),
- (53)  $C_{1-6}$  алкоксикарбониламиногруппа (например, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, пропоксикарбониламино, бутоксикарбониламино, трет-бутоксикарбониламино),
- (54)  $C_{7-16}$  аралкилоксикарбониламиногруппа (например, бензилоксикарбониламино),
- (55)  $C_{1-6}$  алкилсульфониламиногруппа (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино),
- (56)  $C_{6-14}$  арилсульфониламиногруппа, необязательно замещенная  $C_{1-6}$  алкильной группой (например, фенилсульфониламино, толуолсульфониламино),
- (57) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкильная группа,
- (58)  $C_{2-6}$  алкенильная группа,
- (59)  $C_{2-6}$  алкинильная группа,
- (60)  $C_{3-10}$  циклоалкильная группа,
- (61)  $C_{3-10}$  циклоалкенильная группа и
- (62)  $C_{6-14}$  арильная группа.
- [0062] Число вышеуказанных заместителей в «необязательно замещенной

углеводородной группе» составляет, например, 1-5, предпочтительно 1-3. Когда число заместителей равно двум или более, то соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

В настоящем описании примеры «гетероциклической группы» (включая «гетероциклическую группу» в «необязательно замещенной гетероциклической группе») включают (i) ароматическую гетероциклическую группу, (ii) неароматическую гетероциклическую группу и (iii) 7-10-членную мостиковую гетероциклическую группу, каждая из которых содержит в качестве атомов, образующих кольцо, помимо атомов углерода, 1-4 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

[0063] В настоящем описании примеры «ароматической гетероциклической группы» (включая «5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу») включают 5-14-членную (предпочтительно 5-10-членную) ароматическую гетероциклическую группу, содержащую, в качестве атомов, образующих кольцо, помимо атомов углерода, 1-4 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

Предпочтительные примеры «ароматической гетероциклической группы» включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклические группы, такие как тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 1, 2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиазолил, тетразолил, триазинил и тому подобное; и

8-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) ароматические гетероциклические группы, такие как бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензотриазолил, имидазопиридинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имидазопиразинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиразолотриазинил, нафто[2,3-b]тиенил, феноксатиинил, индолил, изоиндолил, 1H-индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и тому подобное.

[0064] В настоящем описании примеры «неароматической гетероциклической группы» (включая «3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу») включают 3-14-членную (предпочтительно 4-10-членную) неароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве атомов, образующих кольцо, помимо атомов углерода, 1-4 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

Предпочтительные примеры «неароматической гетероциклической группы» включают 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы, такие как азиридинил, оксиранил, тиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, тетрагидротиенил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил,

имидазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидроизотиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидроизооксазолил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, дигидротиопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридазинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, азепинил, оксепанил, азоканил, диазоканил и тому подобное; и

9-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) неароматические гетероциклические группы, такие как дигидробензофуранил, дигидробензимидазолил, дигидробензоксазолил, дигидробензотиазолил, дигидробензоизотиазолил, дигидронафто[2,3-b]тиенил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил, 4Н-хинолизинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидротиено[2,3-с]пиридинил, тетрагидробензазепинил, тетрагидрохиноксалинил, тетрагидрофенантридинил, гексагидрофенотиазинил, гексагидрофеноксазинил, тетрагидрофталазинил, тетрагидронафтиридинил, тетрагидрохиназолинил, тетрагидроциннолинил, тетрагидрокарбазолил, тетрагидро-β-карболинил, тетрагидроакридинил, тетрагидрофеназинил, тетрагидротиоксантенил, октагидроизохинолил и тому подобное.

[0065] В настоящем описании предпочтительные примеры «7-10-членной мостиковой гетероциклической группы» включают хинуклидинил и 7-азабицикло[2.2.1]гептанил.

В настоящем описании примеры «азотсодержащей гетероциклической группы» включают «гетероциклическую группу», содержащую, по меньшей мере, один атом азота в качестве атома, образующего кольцо.

В настоящем описании примеры «необязательно замещенной гетероциклической группы» включают гетероциклическую группу, необязательно имеющую заместитель(и), выбранный из вышеуказанной группы заместителей А.

Число заместителей в «необязательно замещенной гетероциклической группе» составляет, например, от 1 до 3. Когда количество заместителей равно двум или более, то соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0066] В настоящем описании примеры «ацильной группы» включают формильную группу, карбоксильную группу, карбамоильную группу, тиокарбамоильную группу, сульфиногруппу, сульфогруппу, сульфоамоильную группу и фосфоногруппу, каждая из которых необязательно имеет «1 или 2 заместителя, выбранных из C<sub>1-6</sub> алкильной группы, C<sub>2-6</sub> алкенильной группы, C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы, C<sub>3-10</sub> циклоалкенильной группы, C<sub>6-14</sub> арильной группы, C<sub>7-16</sub> аралкильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы и 3-14-членной неароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из атома галогена, необязательно галогенированной C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы, гидроксигруппы, нитрогруппы, цианогруппы, аминогруппы и карбамоильной группы».

Примеры «ацильной группы» также включают углеводород-сульфонильную

группу, гетероциклизсульфонильную группу, углеводород-сульфинильную группу и гетероциклизсульфинильную группу.

В данном случае углеводород-сульфонильная группа означает сульфониальную группу, связанную с углеводородной группой, гетероциклизсульфонильная группа означает сульфониальную группу, связанную с гетероциклической группой, углеводород-сульфинильная группа означает сульфинильную группу, связанную с углеводородной группой, и гетероциклизсульфинильная группа означает гетероциклическую группу, связанную с сульфинильной группой.

Предпочтительные примеры «ацильной группы» включают формильную группу, карбоксильную группу,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу,  $C_{2-6}$  алкенилкарбонильную группу (например, кротоноил),  $C_{3-10}$  циклоалкилкарбонильную группу (например, циклобутанкарбонил, циклопентанкарбонил, циклогексанкарбонил, циклогептанкарбонил),  $C_{3-10}$  циклоалкенилкарбонильную группу (например, 2-циклогексенкарбонил),  $C_{6-14}$  арилкарбонильную группу,  $C_{7-16}$  аралкилкарбонильную группу, 5-14-ароматическую гетероциклизкарбонильную группу, 3-14-членную неароматическую гетероциклизкарбонильную группу,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу,  $C_{6-14}$  арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил),  $C_{7-16}$  аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил, фенетилоксикарбонил), карбамоильную группу, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, моно- или ди- $C_{2-6}$  алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклизкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил), тиокарбамоильную группу, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{2-6}$  алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенетилтиокарбамоил), 5-14-членную ароматическую гетероциклизтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил), сульфиногруппу,  $C_{1-6}$  алкилсульфинилгруппу (например, метилсульфинил, этилсульфинил), сульфогруппу,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу,  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу, фосфоногруппу и моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилфосфоногруппу (например, диметилфосфоно, диэтилфосфоно, диизопропилфосфоно, дибутилфосфоно).

[0067] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной аминокислоты» включают аминокислоту, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранных из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{6-14}$

арилкарбонильной группы,  $C_{7-16}$  аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы,  $C_{1-6}$ -алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- $C_{1-6}$ -алкилкарбамоильной группы, моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы и  $C_{6-14}$  арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из «группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной аминогруппы включают аминогруппу, моно- или ди-(необязательно галогенированный  $C_{1-6}$  алкил) аминогруппу (например, метиламино, трифторметиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, пропиламино, дибутиламино), моно- или ди- $C_{2-6}$  алкениламиногруппу (например, диаллиламино), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкиламиногруппу (например, циклопропиламино, циклогексиламино), моно- или ди- $C_{6-14}$  ариламиногруппу (например, фениламино), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкиламиногруппу (например, бензиламино, дибензиламино), моно- или ди-(необязательно галогенированный  $C_{1-6}$  алкил)-карбониламиногруппу (например, ацетиламино, пропиониламино), моно- или ди-  $C_{6-14}$  арилкарбониламиногруппу (например, бензоиламино), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбониламиногруппу (например, бензилкарбониламино), моно- или ди-5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, никотиноиламино, изоникотиноиламино), моно- или ди-3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, пиперидинилкарбониламино), моно- или ди- $C_{1-6}$  алкоксикарбониламиногруппу (например, трет-бутоксикарбониламино), 5-14-членную ароматическую гетероциклиламиногруппу (например, пиридиламино), карбамоиламиногруппу, (моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоил) аминогруппу (например, метилкарбамоиламино), (моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоил) аминогруппу (например, бензилкарбамоиламино),  $C_{1-6}$  алкилсульфониламиногруппу (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино),  $C_{6-14}$  арилсульфониламиногруппу (например, фенилсульфониламино), ( $C_{1-6}$  алкил)( $C_{1-6}$  алкил) алкилкарбонил) аминогруппу (например, N-ацетил-N-метиламино) и ( $C_{1-6}$  алкил)( $C_{6-14}$  арилкарбонил) аминогруппу (например, N-бензоил-N-метиламино).

[0068] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной карбамоильной группы» включают карбамоильную группу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранных из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы,  $C_{7-16}$  аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы,  $C_{1-6}$ -алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- $C_{1-6}$ -алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной карбамоильной группы включают карбамоильную группу, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, моно- или ди- $C_{2-6}$  алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил, циклогексилкарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоильная), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоильную группу, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбонилкарбамоильную группу (например, ацетилкарбамоил, пропионилкарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбонилкарбамоильную группу (например, бензоилкарбамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил).

[0069] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной тиокарбамоильной группы» включают тиокарбамоильную группу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранных из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы,  $C_{7-16}$  аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклкарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоильной группф, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной тиокарбамоильной группы включают тиокарбамоильную группу, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, этилтиокарбамоил, диметилтиокарбамоил, диэтилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{2-6}$  алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенетилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, ацетилтиокарбамоил, пропионилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, бензоилтиокарбамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил).

[0070] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной сульфоамойльной группы» включают сульфоамойльную группу, необязательно имеющую «1 или 2 заместителя, выбранных из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы,  $C_{7-16}$  аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклкарбонильной группы, 3-14-членной



неароматической гетероциклической карбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоильную группу, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителей, выбранных из «группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфоамильной группы включают сульфоамильную группу, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилсульфоамильную группу (например, метилсульфоамил, этилсульфоамил, диметилсульфоамил, диэтилсульфоамил, N-этил-N-метилсульфоамил), моно- или ди- $C_{2-6}$  алкенилсульфоамильную группу (например, диаллилсульфоамил), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилсульфоамильную группу (например, циклопропилсульфоамил, циклогексилсульфоамил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилсульфоамильную группу (например, фенилсульфоамил), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилсульфоамильную группу (например, бензилсульфоамил, фенетилсульфоамил), моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбонилсульфоамильную группу (например, ацетилсульфоамил, пропионилсульфоамил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбонилсульфоамильную группу (например, бензоилсульфоамил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклическую сульфоамильную группу (например, пиридилсульфоамил).

[0071] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной гидроксильной группы» включают гидроксильную группу, необязательно имеющую «заместитель, выбранный из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы,  $C_{7-16}$  аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической карбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклической карбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы, моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы и  $C_{6-14}$  арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из «группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной гидроксильной группы включают гидроксильную группу,  $C_{1-6}$  алкоксигруппу,  $C_{2-6}$  алкенилоксигруппу (например, аллилокси, 2-бутенилокси, 2-пентенилокси, 3-гексенилокси),  $C_{3-10}$  циклоалкилоксигруппу (например, циклогексилокси),  $C_{6-14}$  арилоксигруппу (например, фенокси, нафтилокси),  $C_{7-16}$  аралкилоксигруппу (например, бензилокси, фенетилокси),  $C_{1-6}$  алкилкарбонилоксигруппу (например, ацетилокси, пропионилокси, бутирилокси, изобутирилокси, пивалоилокси),  $C_{6-14}$  арилкарбонилоксигруппу (например, бензоилокси),  $C_{7-16}$  аралкилкарбонилоксигруппу (например, бензилкарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклическую карбонилоксигруппу (например, никотиноилокси), 3-14-членную неароматическую гетероциклическую карбонилоксигруппу (например, пиперидинилкарбонилокси),  $C_{1-6}$  алкоксикарбонилоксигруппу (например, трет-бутоксикарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклическую карбонилоксигруппу (например,

пиридилокси), карбамоилокси группу,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоилокси группу (например, метилкарбамоилокси),  $C_{7-16}$  аралкилкарбамоилокси группу (например, бензилкарбамоилокси),  $C_{1-6}$  алкилсульфонилокси группу (например, метилсульфонилокси, этилсульфонилокси) и  $C_{6-14}$  арилсульфонилокси группу (например, фенилсульфонилокси).

[0072] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной сульфанильной группы» включают сульфанильную группу, необязательно имеющую «заместитель, выбранный из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильная группа,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы и 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно имеет от 1 до 3 заместителей, выбранных из «группы заместителей А», и галогенированную сульфанильную группу.

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфанильной группы включают сульфанильную (-SH) группу,  $C_{1-6}$  алкилтиогруппу,  $C_{2-6}$  алкенилтиогруппу (например, аллилтио, 2-бутенилтио, 2-пентенилтио, 3-гексенилтио),  $C_{3-10}$ -циклоалкилтиогруппу (например, циклогексилтио),  $C_{6-14}$ -арилтиогруппу (например, фенилтио, нафтилтио),  $C_{7-16}$ -аралкилтиогруппу (например, бензилтио, фенетилтио),  $C_{1-6}$ -алкилкарбонилтиогруппу (например, ацетилтио, пропионилтио, бутирилтио, изобутирилтио, пивалоилтио),  $C_{6-14}$  арилкарбонилтиогруппу (например, бензоилтио), 5-14-членную ароматическую гетероциклтиогруппу (например, пиридилтио) и галогенированную тиогруппу (например, пентафтортио).

[0073] В настоящем описании примеры «необязательно замещенной силильной группы» включают силильную группу, необязательно имеющую «1-3 заместителя, выбранных из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы и  $C_{7-16}$  аралкильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из «группы заместителей А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной силильной группы включают три- $C_{1-6}$  алкилсилильную группу (например, триметилсиллил, трет-бутил(диметил)силлил).

[0074] В настоящем описании примеры «углеводородного кольца» включают  $C_{6-14}$  ароматическое углеводородное кольцо,  $C_{3-10}$  циклоалкан и  $C_{3-10}$  циклоалкен.

В настоящем описании примеры « $C_{6-14}$  ароматического углеводородного кольца» включают бензол и нафталин.

В настоящем описании примеры « $C_{3-10}$  циклоалкана» включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан и циклооктан.

В настоящем описании примеры « $C_{3-10}$  циклоалкена» включают циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогептен и циклооктен.

В настоящем описании примеры «гетероцикла» включают ароматический гетероцикл и неароматический гетероцикл, каждый из которых содержит в качестве образующего кольцо атома, помимо атома углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атом кислорода.

[0075] В настоящем описании примеры «ароматического гетероцикла» включают 5-14-членный (предпочтительно 5-10-членный) ароматический гетероцикл, содержащий в качестве атомов, образующих кольцо, помимо атома углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атом азота, атом серы и атом кислорода. Предпочтительные примеры «ароматического гетероцикла» включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклы, такие как тиофен, фуран, пиррол, имидазол, пиразол, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, триазол, тетразол, триазин и тому подобное; и

8-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) ароматические гетероциклы, такие как бензотиофен, бензофуран, бензимидазол, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензотриазол, имидазопиридин, тиенопиридин, фуропиридин, пирролопиридин, пиразолопиридин, оксазолопиридин, тиазолопиридин, имидазопиразин, имидазопиримидин, тиенопиримидин, фуропиримидин, пирролопиримидин, пиразолопиримидин, оксазолопиримидин, тиазолопиримидин, пиразолопиримидин, пиразолотриазин, нафто[2,3-*b*]тиофен, феноксатиин, индол, изоиндол, 1Н-индазол, пурин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, карбазол, β-карболин, фенантридин, акридин, феназин, фенотиазин, феноксазин и т.п.

[0076] В настоящем описании примеры «неароматического гетероцикла» включают 3-14-членный (предпочтительно 4-10-членный) неароматический гетероцикл, содержащий в качестве атомов, образующих кольцо, помимо атома углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода. Предпочтительные примеры «неароматического гетероцикла» включают 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклы, такие как азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиетан, тетрагидротиофен, тетрагидрофуран, пирролин, пирролидин, имидазолин, имидазолидин, оксазолин, оксазолидин, пиразолин, пиразолидин, тиазолин, тиазолидин, тетрагидроизотиазол, тетрагидрооксазол, тетрагидроизоксазол, пиперидин, пиперазин, тетрагидропиридин, дигидропиридин, дигидротиопиран, тетрагидропиримидин, тетрагидропиридазин, дигидропиран, тетрагидропиран, тетрагидротиопиран, морфолин, тиоморфолин, азепан д, диазепан, азепин, азокан, диазокан, оксепан и тому подобное; и

9-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) неароматические гетероциклы, такие как дигидробензофуран, дигидробензимидазол, дигидробензоксазол, дигидробензотиазол, дигидробензизотиазол, дигидронафто[2,3-*b*]тиофен, тетрагидроизохинолин, тетрагидрохинолин, 4Н-хинолизин, индолин, изоиндолин, тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридин, тетрагидробензазепин, тетрагидрохиноксалин, тетрагидрофенантридин, гексагидрофенотиазин, гексагидрофеноксазин, тетрагидрофталазин, тетрагидронафтиридин, тетрагидрохиназолин, тетрагидроциннолин, тетрагидрокарбазол, тетрагидро-β-карболин, тетрагидроакридин, тетрагидрофеназин, тетрагидротиоксантен, октагидроизохинолин и

тому подобное.

В настоящем описании примеры «азотсодержащего гетероцикла» включают «гетероцикл», содержащий, по меньшей мере, один атом азота в качестве атома, образующего кольцо.

В настоящем описании примеры «ароматического углеводородного кольца C<sub>6-14</sub>» включают антрацен, фенантрен, аценафтилен, в дополнение к тем, которые были приведены в качестве примера вышеуказаного «C<sub>6-14</sub> ароматического углеводородного кольца».

[0077] Определение каждого символа в формуле (I) подробно объясняется ниже.

[0078] X<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>X1</sup>, где R<sup>X1</sup> представляет собой атом водорода, атом галогена (например, атом фтора) или C<sub>1-6</sub> алкильную группу (например, метил).

X<sup>1</sup> предпочтительно представляет собой CH.

[0079] X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> каждый независимо, представляет собой C или N, и один из X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляет собой N, и два других представляют собой C.

[0080] X<sup>5</sup> представляет собой N или CR<sup>X5</sup>, где R<sup>X5</sup> представляет собой атом водорода.

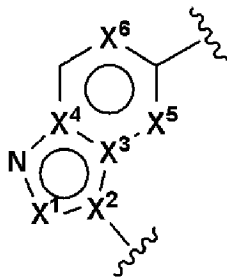
X<sup>5</sup> предпочтительно представляет собой N.

[0081] X<sup>6</sup> представляет собой N или CR<sup>X6</sup>, где R<sup>X6</sup> представляет собой атом водорода.

X<sup>6</sup> предпочтительно представляет собой CH.

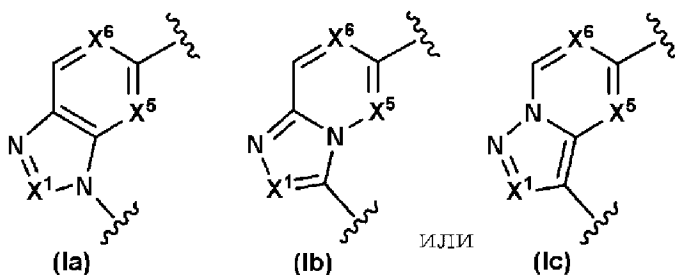
[0082] Частичная структура, представленная формулой:

[0083]



[0084] конкретно представлена формулой (Ia), (Ib) или (Ic):

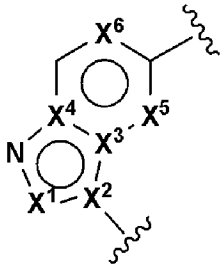
[0085]



[0086] где каждый символ имеет значения, определенные выше.

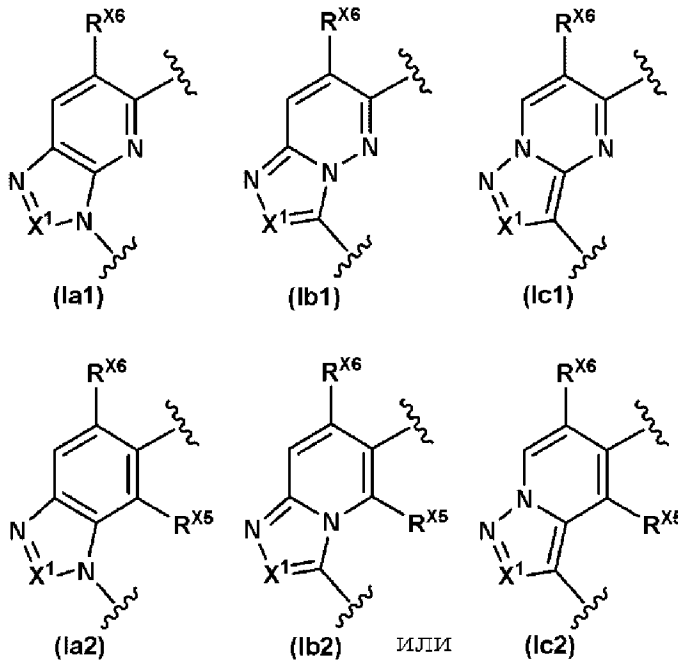
[0087] Частичная структура, представленная формулой:

[0088]



[0089] предпочтительно представляет собой частичную структуру, представленную формулой (Ia1), (Ib1), (Ic1), (Ia2), (Ib2) или (Ic2):

[0090]



[0091] где каждый символ имеет значения, определенные выше.

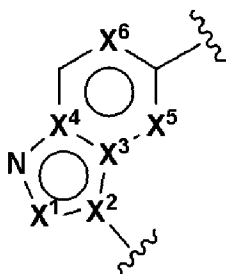
В данном варианте осуществления  $X^1$  представляет собой N или  $CR^{X1}$ , где  $R^{X1}$  представляет собой атом водорода, атом галогена (например, атом фтора) или  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил), предпочтительно CH.

В данном варианте осуществления  $R^{X5}$  представляет собой атом водорода.

В данном варианте осуществления  $R^{X6}$  представляет собой атом водорода.

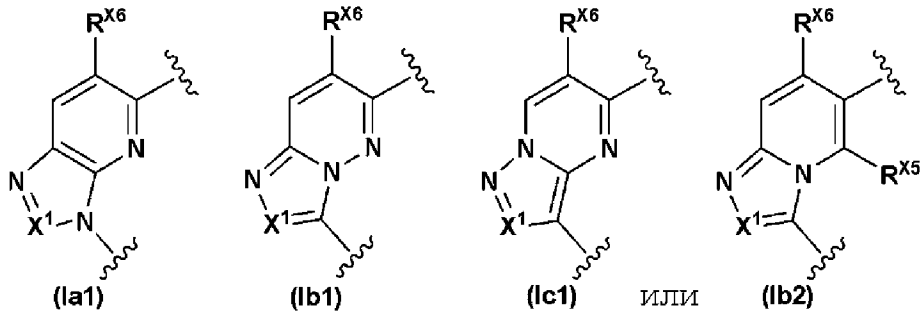
[0092] Частичная структура, представленная формулой:

[0093]



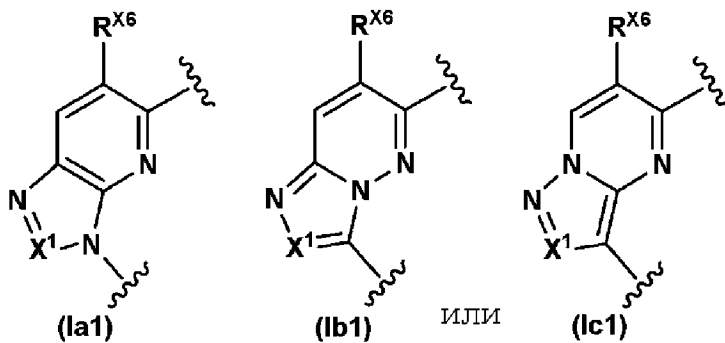
[0094] более предпочтительно представляет частичную структуру, представленную формулой (Ia1), (Ib1), (Ic1) или (Ib2):

[0095]



[0096] где каждый символ имеет значения, определенные выше, еще более предпочтительно частичная структура представлена формулой (Ia1), (Ib1) или (Ic1):

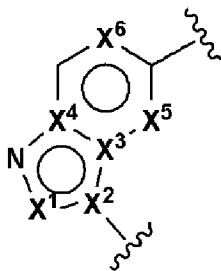
[0097]



[0098] где каждый символ имеет значения, определенные выше.

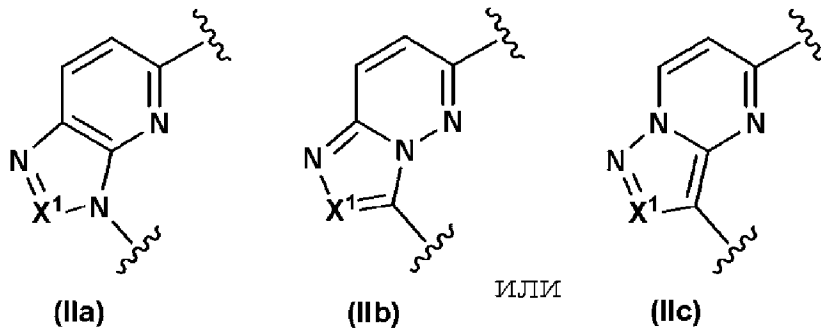
[0099] Частичная структура, представленная формулой:

[0100]



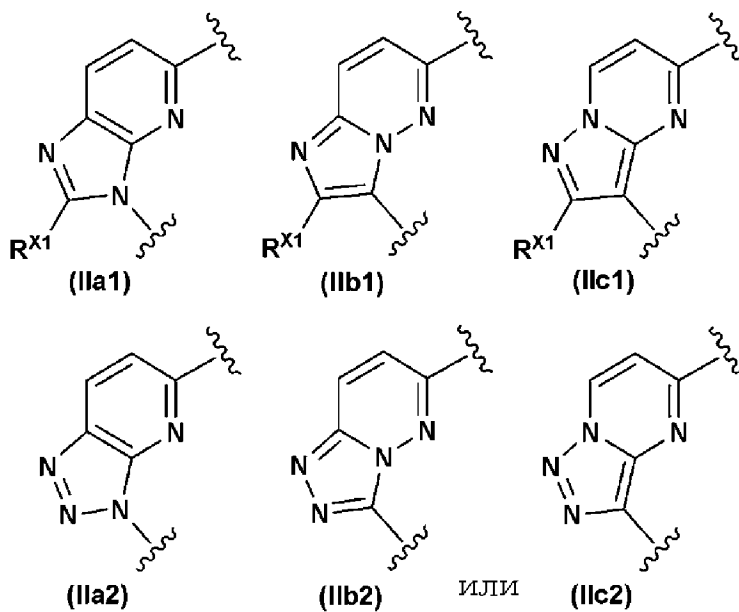
[0101] еще более предпочтительно представляет частичную структуру, представленную формулой (IIa), (IIb) или (IIc):

[0102]



[0103] где каждый символ имеет значения, определенные выше,  
и конкретно представленную формулой (IIa1), (IIb1), (IIc1), (IIa2), (IIb2) или (IIc2):

[0104]

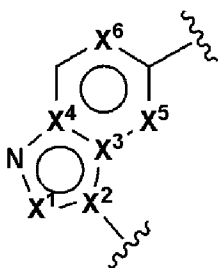


[0105] где каждый символ имеет значения, определенные выше.

В данном варианте осуществления  $R^{X1}$  представляет собой атом водорода, атом галогена (например, атом фтора) или  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил), предпочтительно атом водорода.

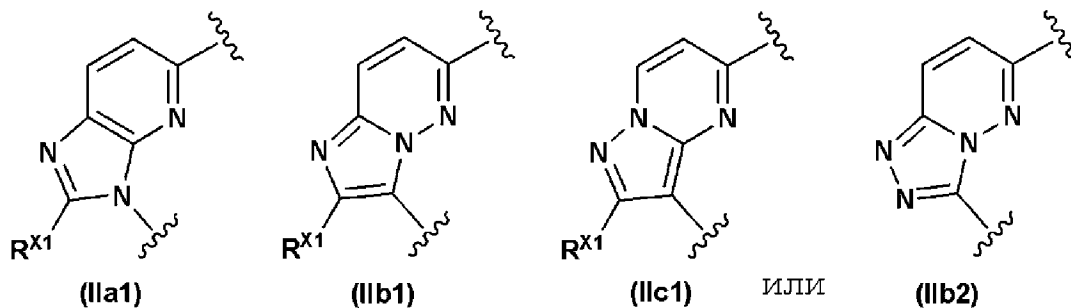
[0106] Частичная структура, представленная формулой:

[0107]



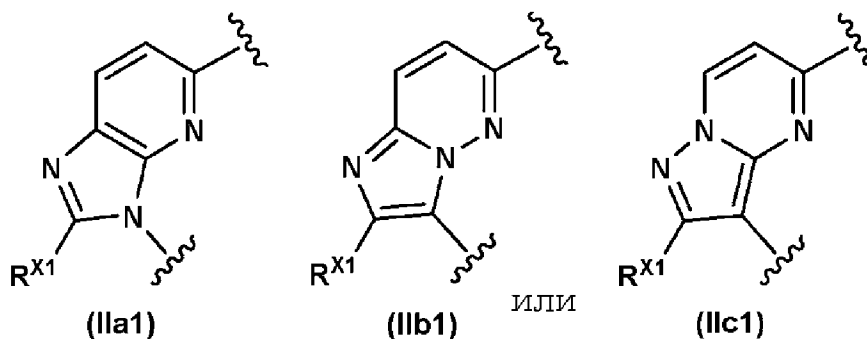
[0108] еще более предпочтительно представляет частичную структуру, представленную формулой (IIa1), (IIb1), (IIc1) или (IIb2):

[0109]



[0110] где каждый символ имеет значения, определенные выше, еще более предпочтительно представляет частичную структуру, представленную формулой (IIa1), (IIb1) или (IIc1):

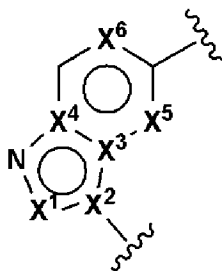
[0111]



[0112] где каждый символ имеет значения, определенные выше.

[0113] Частичная структура, представленная формулой:

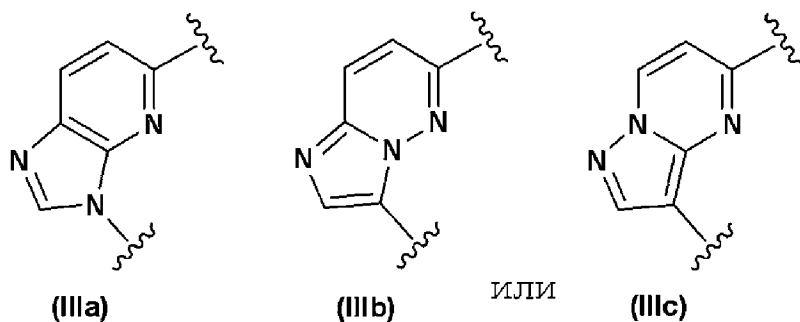
[0114]



[0115] конкретно предпочтительно представляет собой частичную структуру, представленную формулой (IIIa), (IIIb) или (IIIc):

[0116]





[0117] где каждый символ имеет значения, определенные выше.

[0118]  $Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y1}$ , где  $R^{Y1}$  представляет собой атом водорода.

$Y^1$  предпочтительно представляет собой CH.

[0119]  $Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ , где  $R^{Y2}$  представляет собой атом водорода, атом галогена (например, атом фтора, атом хлора) или цианогруппу.

$Y^2$  предпочтительно представляет собой N или  $CR^{Y2}$ , где  $R^{Y2}$  представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора, атом хлора), более предпочтительно CH или CF, наиболее предпочтительно CF.

[0120]  $Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ , где  $R^{Y3}$  представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора).

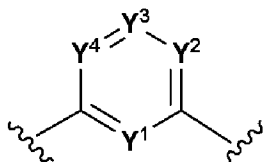
$Y^3$  предпочтительно представляет собой CH.

[0121]  $Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ , где  $R^{Y4}$  представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора).

$Y^4$  предпочтительно представляет собой CH.

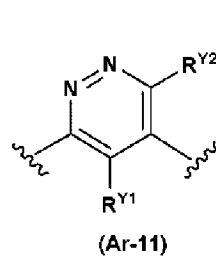
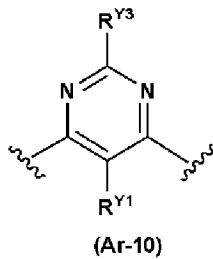
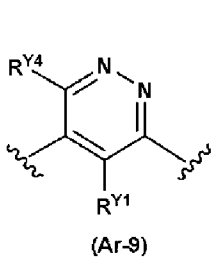
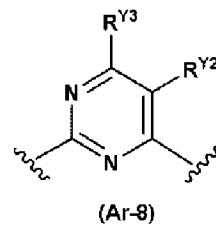
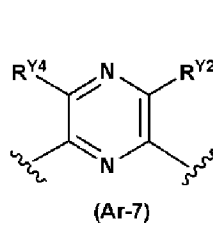
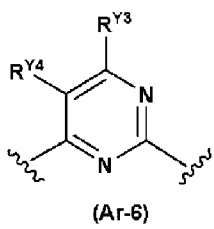
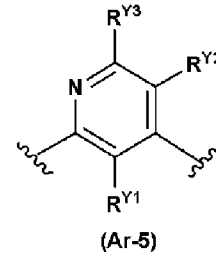
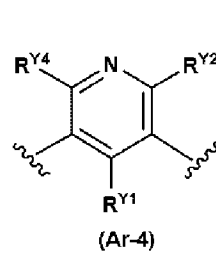
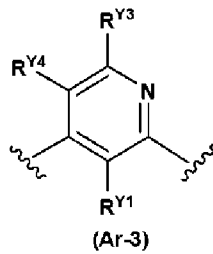
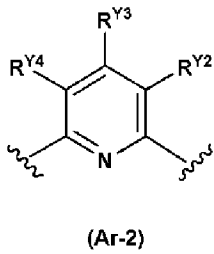
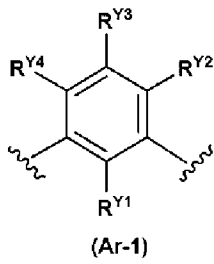
[0122] Частичная структура, представленная формулой:

[0123]

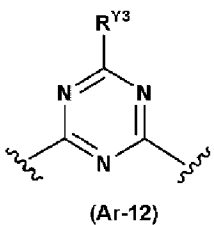


[0124] конкретно представлена формулой (Ar-1)-(Ar-12):

[0125]



ИЛИ

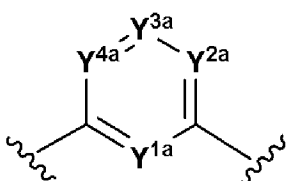


[0126] где каждый символ имеет значения, определенные выше.

Когда  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  все представляют собой C, то частичная структура представлена формулой (Ar-1).

Когда, по меньшей мере, один из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляет собой N, то частичная структура представлена формулой (Ar-2)-(Ar-12). Эти частичные структуры в совокупности представлены формулой:

[0127]



[0128] где:

$Y^{1a}$  представляет собой N или  $CR^{Y^{1a}}$ , где  $R^{Y^{1a}}$  представляет собой атом водорода;

$Y^{2a}$  представляет собой N или  $CR^{Y^{2a}}$ , где  $R^{Y^{2a}}$  представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора);

$Y^{3a}$  представляет собой N или  $CR^{Y^{3a}}$ , где  $R^{Y^{3a}}$  представляет собой атом водорода;

$Y^{4a}$  представляет собой N или  $CR^{Y^{4a}}$ , где  $R^{Y^{4a}}$  представляет собой атом водорода; и

по меньшей мере, один из  $Y^{1a}$ ,  $Y^{2a}$ ,  $Y^{3a}$  и  $Y^{4a}$  представляет собой N.

$Y^{1a}$  предпочтительно представляет собой N.

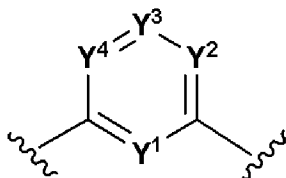
$Y^{2a}$  предпочтительно представляет собой CH.

$Y^{3a}$  предпочтительно представляет собой CH.

$Y^{4a}$  предпочтительно представляет собой CH.

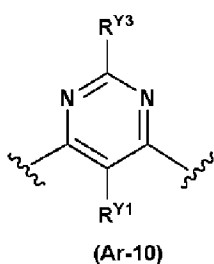
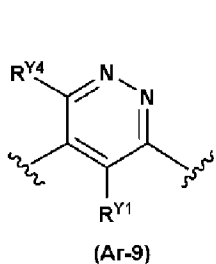
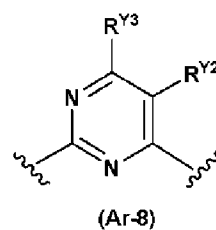
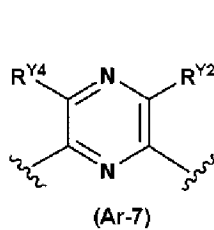
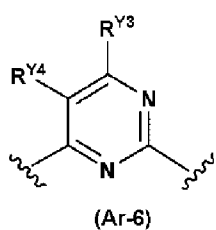
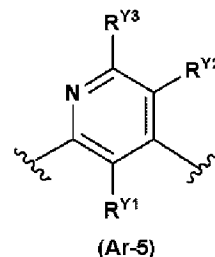
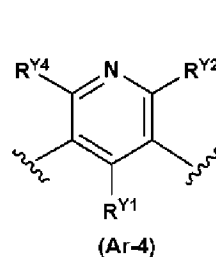
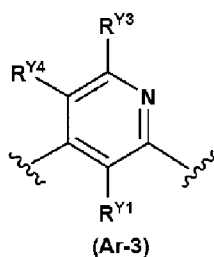
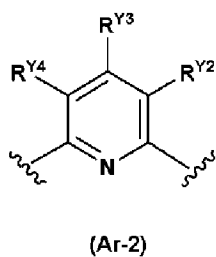
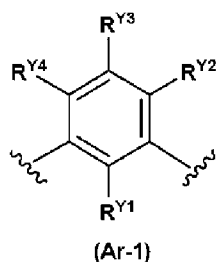
[0129] Частичная структура, представленная формулой:

[0130]

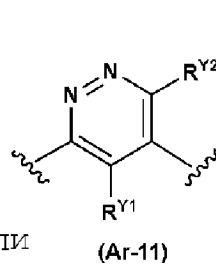


[0131] предпочтительно представляет собой частичную структуру, представленную формулой (Ar-1)-(Ar-11):

[0132]



ИЛИ



[0133] где каждый символ имеет значения, определенные выше.

В данном варианте осуществления  $R^{Y1}$  представляет собой атом водорода.

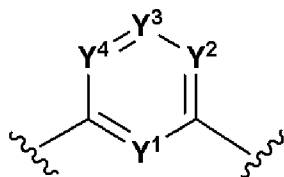
В данном варианте осуществления  $R^{Y2}$  представляет собой атом водорода, атом галогена (например, атом фтора, атом хлора) или цианогруппу, предпочтительно представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора, атом хлора), более предпочтительно атом водорода или атом фтора, наиболее предпочтительно атом фтора.

В данном варианте осуществления  $R^{Y3}$  представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора), предпочтительно атом водорода.

В данном варианте осуществления  $R^{Y4}$  представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора), предпочтительно атом водорода.

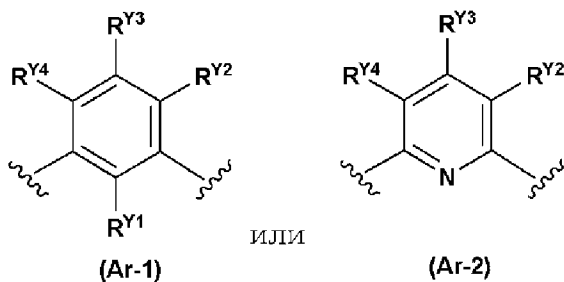
[0134] Частичная структура, представленная формулой:

[0135]



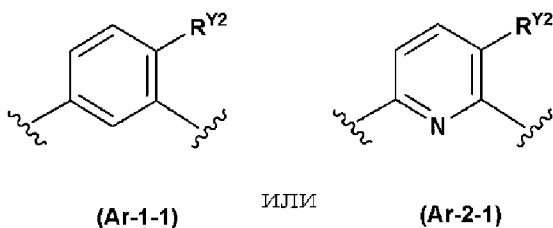
[0136] более предпочтительно представляет собой частичную структуру, представленную формулой (Ar-1) или (Ar-2):

[0137]



[0138] где каждый символ имеет значения, определенные выше, еще более предпочтительно представляет собой частичную структуру, представленную формулой (Ar-1-1) или (Ar-2-1):

[0139]

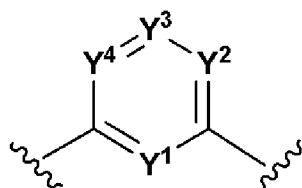


[0140] где каждый символ имеет значения, определенные выше.

В данном варианте осуществления  $R^{Y2}$  представляет собой атом водорода, атом галогена (например, атом фтора, атом хлора) или цианогруппу, предпочтительно представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора, атом хлора), более предпочтительно атом водорода или атом фтора, наиболее предпочтительно атом фтора.

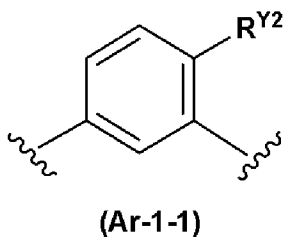
[0141] Частичная структура, представленная формулой:

[0142]



[0143] наиболее предпочтительно представляет собой частичную структуру, представленную формулой (Ar-1-1):

[0144]



[0145] где каждый символ имеет значения, определенные выше.

В данном варианте осуществления  $R^{Y2}$  представляет собой атом водорода, атом галогена (например, атом фтора, атом хлора) или цианогруппу, предпочтительно представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора, атом хлора), более предпочтительно атом галогена (например, атом фтора, атом хлора), наиболее предпочтительно атом фтора.

[0146] Кольцо  $A^1$  представляет собой необязательно дополнительно замещенный  $C_{6-14}$  ароматический углеводород, необязательно дополнительно замещенный ароматический гетероцикл или необязательно дополнительно замещенный неароматический гетероцикл, каждый из которых необязательно конденсирован с необязательно замещенным 5- или 6-членным кольцом.

[0147] «Ароматический  $C_{6-14}$  углеводород» в «необязательно дополнительно замещенном ароматическом  $C_{6-14}$  углеводороде» предпочтительно представляет собой бензольное кольцо.

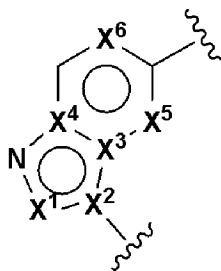
«Ароматический гетероцикл» в «необязательно дополнительно замещенном ароматическом гетероцикле» предпочтительно представляет собой 5- или 6-членный ароматический гетероцикл.

«Неароматический гетероцикл» в «необязательно дополнительно замещенном неароматическом гетероцикле» предпочтительно представляет собой 5- или 6-членный неароматический гетероцикл.

[0148] Примеры «5- или 6-членного кольца» в «необязательно замещенном 5- или 6-членном кольце» включают бензольное кольцо,  $C_{5-6}$  циклоалкен, 5- или 6-членный ароматический гетероцикл и 5- или 6-членный неароматический гетероцикл.

[0149] «Ароматический  $C_{6-14}$  углеводород» в «необязательно дополнительно замещенном ароматическом  $C_{6-14}$  углеводороде», «ароматический гетероцикл» в «необязательно дополнительно замещенном ароматическом гетероцикле», «неароматический гетероцикл» в «необязательно дополнительно замещенном неароматическом гетероцикле» и «5- или 6-членное кольцо» в «необязательно замещенном 5- или 6-членном кольце» необязательно дополнительно содержат 1-5 (предпочтительно 1-3) заместителей в замещаемых положениях, в дополнении к частичной структуре, представленной формулой:

[0150]



[0151] Примеры заместителей включают заместители, выбранные из вышеуказанной группы заместителей А. Когда число заместителей равно двум или более, то соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными. Кроме того, вышеуказанная группа заместителей А необязательно замещена заместителем(ями), выбранным из группы заместителей А. Число заместителей составляет, например, от 1 до 3. Когда число заместителей равно двум или более, то соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0152] Кольцо А<sup>1</sup> предпочтительно представляет собой кольцо А<sup>2</sup>, то есть необязательно дополнительно замещенное бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенный 5- или 6-членный ароматический гетероцикл или необязательно дополнительно замещенный 5- или 6-членный неароматический гетероцикл, каждый из которых необязательно конденсирован с необязательно замещенным 5- или 6-членным кольцом.

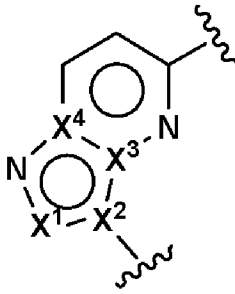
[0153] «5- или 6-членный ароматический гетероцикл» в «необязательно дополнительно замещенном 5- или 6-членном ароматическом гетероцикле» предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо (необязательно окисленное), пиримидиновое кольцо, пиридазиновое кольцо, пиазиновое кольцо, пиазольное кольцо, тиазольное кольцо, имидазольное кольцо, тиофеновое кольцо или фурановое кольцо.

«5- или 6-членный неароматический гетероцикл» в «необязательно дополнительно замещенном 5- или 6-членном неароматическом гетероцикле» предпочтительно представляет собой дигидропиридиновое кольцо или дигидропиримидиновое кольцо.

[0154] Примеры «5- или 6-членного кольца» в «необязательно замещенном 5- или 6-членном кольце» включают бензольное кольцо, С<sub>5-6</sub> циклоалкен, 5- или 6-членный ароматический гетероцикл и 5- или 6-членный неароматический гетероцикл.

[0155] «Бензольное кольцо» в «необязательно дополнительно замещенном бензольном кольце», «5- или 6-членный ароматический гетероцикл» в «необязательно дополнительно замещенном 5- или 6-членном ароматическом гетероцикле», «5- или 6-членный неароматический гетероцикл» в «необязательно дополнительно замещенном 5- или 6-членном неароматическом гетероцикле» и «5- или 6-членное кольцо» в «необязательно замещенном 5- или 6-членном кольце» необязательно дополнительно содержат 1-5 (предпочтительно 1-3) заместителей в замещаемых положениях в дополнение к частичной структуре, представленной формулой:

[0156]



[0157] Примеры заместителей включают заместители, выбранные из вышеуказанной группы заместителей А. Когда число заместителей равно двум или более, то соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными. Кроме того, вышеуказанная группа заместителей А необязательно замещена заместителем(ями), выбранными из группы заместителей А. Число заместителей составляет, например, от 1 до 3. Когда число заместителей равно двум или более, то соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0158] Кольцо А<sup>2</sup> предпочтительно представляет собой:

(1) бензольное кольцо, необязательно конденсированное с 5-6-членным моноциклическим неароматическим гетероциклом (например, дигидрофураном, пирролином) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой дигидробензофуран, изоиндолин), необязательно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:

(а) оксогруппы, и

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси), и

необязательно дополнительно замещенное 1-5 заместителями, выбранными из:

(а) цианогруппы,

(b) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома),

(c) гидроксильной группы,

(d) карбоксильной группы,

(e) формильной группы,

(f) аминогруппы,

(g) карбамоильной группы,

(h) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) гидроксильной группы,

(iii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),

(iv) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино), и

(v) ди-C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилденамино),

(i) C<sub>2-6</sub> алкенильной группы (например, винила),



(j) C<sub>2-6</sub> алкинильной группы (например, этинила),  
 (k) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) цианогруппы,

(iii) карбоксильной группы,

(iv) карбамоильной группы,

(v) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метоксиэтокси) и

(II) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),

(vi) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),

(vii) N-C<sub>1-6</sub> алкил-N-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),

(viii) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила), и

(ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) оксогруппы, и

(II) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),

(l) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(m) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, этоксикарбонила),

(n) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-этиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(o) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(p) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила, N-пропилкарбамоила, N-бутилкарбамоила, N-изобутилкарбамоила, N-изопентилкарбамоила, N-неопентилкарбамоила), необязательно замещенного 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) гидроксильной группы,

(ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),

(iii) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино, N, N-диэтиламино),

(iv) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),

(v) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диэтилкарбамоила),

(vi) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклогексила),

- (vii) C<sub>6-14</sub> арильной группы (например, фенила),
- (viii) 5- или 6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиридила, имидазолила, триазолила), и
- (ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, морфолинила, пирролидинила, пиперидила, 1,1-диоксидотиоморфолинила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
- (I) гидроксильной группы,
- (II) оксогруппы, и
- (III) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),
- (q) ди-C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилденамино),
- (r) C<sub>3-10</sub> циклоалкилоксигруппы (например, циклогексилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
- (i) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкильными группами (например, метилом),
- (s) C<sub>3-10</sub> циклоалкилсульфонилкарбамоильной группы (например, циклопропилсульфонилкарбамоила),
- (t) C<sub>6-14</sub> арилкарбамоильной группы (например, фенилкарбамоила),
- (u) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила, пиперазинила), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильными группами (например, ацетилом),
- (v) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилоксигруппы (например, пирролидинилокси), необязательно замещенной 1-3 оксогруппами,
- (w) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилкарбонильной группы (например, азетидинилкарбонила, пиперидилкарбонила, морфолинилкарбонила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
- (i) гидроксильной группы,
- (ii) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),
- (iii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),
- (iv) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино), и
- (v) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила),
- (x) 9-14-членной бициклической неароматической гетероциклилкарбонильной группы (например, тетрагидроимидазопиразинилкарбонила, тетрагидротриазолопиразинилкарбонила),
- (y) 5- или 6-членной моноциклической ароматической гетероциклилкарбамоильной группы (например, пиразолилкарбамоила, пиридилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкильными группами (например, метилом),

(z) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической карбамоильной группы (например, азетидинилкарбамоила, пиперидилкарбамоила, пирролидинилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) оксогруппы,

(ii) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),

(iii) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила), и

(iv) C<sub>7-16</sub> аралкильной группы (например, бензила) и

(aa) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино),

(2) 5- или 6-членный ароматический гетероцикл (например, пиридин (необязательно окисленный), пиримидин, пиридазин, пиазин, пиазол, имидазол, тиофен, тиазол, фуран), необязательно конденсированный с 5- или 6-членным моноциклическим ароматическим гетероциклом (например, имидазолом) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой имидазопиридин), и

необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) цианогруппы,

(b) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(c) карбоксигруппы,

(d) аминогруппы,

(e) карбамоильной группы,

(f) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила, пропила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) цианогруппы,

(iii) гидроксильной группы,

(iv) карбоксигруппы,

(v) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),

(vi) C<sub>7-16</sub> аралкилоксикарбонильной группы (например, бензилоксикарбонила),

(vii) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-этилкарбамоила, N-пропилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и

(II) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолина), и

(viii) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолина),

(g) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) цианогруппы,

(iii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и

(iv) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила),

(h)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(i)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(j)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, пропоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси),

(k) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомами фтора),

(l) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), и

(II) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N, N-диэтиламино),

(m) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкоксикарбониламиногруппы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино), и

(n) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, пирролидинила), или

(3) 5- или 6-членный неароматический гетероцикл (например, дигидропиридин, дигидропиримидин), необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) оксогруппы,

(b) цианогруппы,

(c) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора), и

(d)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) атома галогена (например, атома фтора),

(II) цианогруппы, и

(III)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора).

[0159] В еще одном варианте осуществления кольцо  $A^2$  предпочтительно представляет собой:

(1) бензольное кольцо,

необязательно конденсированное с 5-6-членным моноциклическим неароматическим гетероциклом (например, дигидрофураном, пирролином) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой дигидробензофуран, изоиндолин), необязательно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:

(a) оксогруппы, и

(b)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-

3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси), и

необязательно дополнительно замещенной 1-5 заместителями, выбранными из:

- (a) цианогруппы,
- (b) атом галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома),
- (c) гидроксильной группы,
- (d) карбоксильной группы,
- (e) формильной группы,
- (f) аминогруппы,
- (g) карбамоильной группы,
- (h) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила, изопропила), необязательно

замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

- (i) атома галогена (например, атома фтора),
- (ii) гидроксильной группы,
- (iii) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино), и
- (iv) ди-C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилиденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилиденамино),

- (i) C<sub>2-6</sub> алкенильной группы (например, винила),
- (j) C<sub>2-6</sub> алкинильной группы (например, этинила),
- (k) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

- (i) атома галогена (например, атома фтора),
- (ii) цианогруппы,
- (iii) карбоксигруппы,
- (iv) карбамоильной группы,
- (v) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3

заместителями, выбранными из:

- (I) C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метоксиэтокси), и
- (II) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),
- (vi) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),
- (vii) N-C<sub>1-6</sub> алкил-N-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),

- (viii) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила), и

(ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

- (I) оксогруппы, и
- (II) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),
- (I) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),
- (m) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, этоксикарбонила),

(n) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N-этиламино), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси),

(o) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси),

(p) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила, N-пропилкарбамоила, N-бутилкарбамоила, N-изобутилкарбамоила, N-изопентилкарбамоила, N-неопентилкарбамоила), необязательно замещенного 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) гидроксильной группы,

(ii)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси),

(iii) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино, N, N-диэтиламино),

(iv) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),

(v) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диэтилкарбамоила),

(vi)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклогексила),

(vii)  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенила),

(viii) 5- или 6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиридила, имидазолила, триазолила), и

(ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, морфолинила, пирролидинила, пиперидила, 1,1-диоксидотиоморфолинила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) гидроксильной группы,

(II) оксогруппы, и

(III)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила),

(q) ди- $C_{1-6}$  алкилсульфинилиденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилиденамино),

(r)  $C_{3-10}$  циклоалкилоксигруппы (например, циклогексилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами (например, метилом),

(s)  $C_{3-10}$  циклоалкилсульфонилкарбамоильной группы (например, циклопропилсульфонилкарбамоила),

(t)  $C_{6-14}$  арилкарбамоильной группы (например, фенилкарбамоила),

(u) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила, пиперазинила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкилкарбонильными группами (например, ацетилом),

(v) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклоксиогруппы (например, пирролидинилокси), необязательно замещенной 1-3 оксогруппами,

(w) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклкарбонильной группы (например, азетидинилкарбонила, пиперидилкарбонила, морфолинилкарбонила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) гидроксильной группы,

(ii) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),

(iii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),

(iv) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино), и

(v) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила),

(x) 9-14-членной бициклической неароматической гетероциклкарбонильной группы (например, тетрагидроимидазопиразинилкарбонила, тетрагидротриазолопиразинилкарбонила),

(y) 5- или 6-членной моноциклической ароматической гетероциклкарбамоильной группы (например, пиразолилкарбамоила, пиридилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкильными группами (например, метилом),

(z) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклкарбамоильной группы (например, азетидинилкарбамоила, пиперидилкарбамоила, пирролидинилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) оксогруппы,

(ii) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),

(iii) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила), и

(iv) C<sub>7-16</sub> аралкильной группы (например, бензила), и

(aa) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино),

(2) 5- или 6-членный ароматический гетероцикл (например, пиридин (необязательно окисленный), пиримидин, пиридазин, пиразин, пиразол, имидазол, тиофен, тиазол, фуран),

необязательно конденсированный с 5- или 6-членным моноциклическим ароматическим гетероциклом (например, имидазолом) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой имидазопиридин), и

необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) цианогруппы,

(b) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(c) карбоксигруппы,

(d) аминогруппы,

(e) карбамоильной группы,

(f) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила, пропила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

- (ii) цианогруппы,
- (iii) гидроксильной группы,
- (iv) карбоксигруппы,
- (v) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),
- (vi) C<sub>7-16</sub> аралкилоксикарбонильной группы (например, бензилоксикарбонила),
- (vii) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоила (например, N-этилкарбамоила, N-пропилкарбамоила), необязательно замещенного 1-3 заместителями, выбранными из:
  - (I) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и
  - (II) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила), и
  - (viii) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила),
- (g) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
  - (i) атома галогена (например, атома фтора),
  - (ii) цианогруппы,
  - (iii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и
  - (iv) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила),
  - (h) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила),
  - (i) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),
  - (j) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, пропоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),
  - (k) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),
  - (l) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
    - (I) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и
    - (II) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диэтиламино),
  - (m) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкоксикарбониламиногруппы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино), и
  - (n) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, пирролидинила), или
  - (3) 5- или 6-членный неароматический гетероцикл (например, дигидропиридин, дигидропиримидин), необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:
    - (a) оксогруппы,



- (b) цианогруппы,
- (c) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора), и
- (d) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

3 заместителями, выбранными из:

- (I) атома галогена (например, атома фтора),
- (II) цианогруппы, и
- (III) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора).

[0160] В еще одном варианте осуществления кольцо A<sup>2</sup> предпочтительно представляет собой:

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-5 заместителями, выбранными из:

- (a) цианогруппы,
- (b) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),
- (c) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и  
 (ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),  
 (d) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(2) 5- или 6-членный ароматический гетероцикл (например, пиридин (необязательно окисленный), пиримидин, пиридазин, пиазин, пиазол, имидазол, тиофен, тиазол, фуран), необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

- (a) цианогруппы,
- (b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора), и
- (c) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), или

(3) 5- или 6-членный неароматический гетероцикл (например, дигидропиридин, дигидропиримидин), необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

- (a) оксогруппы,
- (b) цианогруппы, и
- (c) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила).

[0161] Кольцо A<sup>2</sup> более предпочтительно представляет собой:

(1) бензольное кольцо,

необязательно конденсированное с 5-6-членным моноциклическим неароматическим гетероциклом (например, дигидрофураном, пирролином) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой дигидробензофуран, изоиндолин), необязательно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:

- (a) оксогруппы, и

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси), и

необязательно дополнительно замещенной 1-5 заместителями, выбранными из:

- (a) цианогруппы,
- (b) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома),
- (c) гидроксильной группы,
- (d) карбоксильной группы,
- (e) формильной группы,
- (f) аминогруппы,
- (g) карбамоильной группы,

(h) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

- (i) атома галогена (например, атома фтора),
- (ii) гидроксильной группы,
- (iii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),
- (iv) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино), и
- (v) ди-C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилиденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилиденамино),

- (i) C<sub>2-6</sub> алкенильной группы (например, винила),
- (j) C<sub>2-6</sub> алкинильной группы (например, этинила),
- (k) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

- (i) атома галогена (например, атома фтора),
- (ii) цианогруппы,
- (iii) карбоксигруппы,
- (iv) карбамоильной группы,
- (v) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

- (I) C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метоксиэтокси), и
- (II) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),
- (vi) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),
- (vii) N-C<sub>1-6</sub> алкил-N-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),

- (viii) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила), и
- (ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы

(например, морфолинила, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

- (I) оксогруппы, и
- (II) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),
- (I) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(m) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, этоксикарбонила),

(n) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-этиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(o) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(p) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила, N-пропилкарбамоила, N-бутилкарбамоила, N-изобутилкарбамоила, N-изопентилкарбамоила, N-неопентилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) гидроксильной группы,

(ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),

(iii) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино, N, N-диэтиламино),

(iv) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),

(v) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диэтилкарбамоила),

(vi) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклогексила),

(vii) C<sub>6-14</sub> арильной группы (например, фенила),

(viii) 5- или 6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиридила, имидазолила, триазолила), и

(ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, морфолинила, пирролидинила, пиперидила, 1,1-диоксидотиоморфолинила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) гидроксильной группы,

(II) оксогруппы, и

(III) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),

(q) ди-C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилиденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилиденамино),

(r) C<sub>3-10</sub> циклоалкилоксигруппы (например, циклогексилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкильными группами (например, метилом),

(s) C<sub>3-10</sub> циклоалкилсульфонилкарбамоильной группы (например, циклопропилсульфонилкарбамоила),

(t) C<sub>6-14</sub> арилкарбамоильной группы (например, фенилкарбамоила),

(u) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы

(например, морфолинила, пиперазинила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкилкарбонильными группами (например, ацетилом),

(v) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклоксигруппы (например, пирролидинилокси), необязательно замещенной 1-3 оксогруппами,

(w) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклкарбонильной группы (например, азетидинилкарбонила, пиперидилкарбонила, морфолинилкарбонила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) гидроксильной группы,

(ii)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила),

(iii)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси),

(iv) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино), и

(v) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила),

(x) 9-14-членной бициклической неароматической гетероциклкарбонильной группы (например, тетрагидроимидазопиразинилкарбонила, тетрагидротриазолопиразинилкарбонила),

(y) 5- или 6-членной моноциклической ароматической гетероциклкарбамоильной группы (например, пиразолилкарбамоила, пиридилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами (например, метилом),

(z) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклкарбамоильной группы (например, азетидинилкарбамоила, пиперидилкарбамоила, пирролидинилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) оксогруппы,

(ii)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила),

(iii)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы (например, ацетила), и

(iv)  $C_{7-16}$  аралкильной группы (например, бензила), и

(aa) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино),

(2) пиридиновое кольцо (необязательно окисленное), необязательно конденсированное с 5- или 6-членным моноциклическим ароматическим гетероциклом (например, имидазолом) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой имидазопиридин), и

необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) цианогруппы,

(b) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(c) аминогруппы,

(d) карбамоильной группы,

(e)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

- (ii) гидроксильной группы,
- (f) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
- (i) атома галогена (например, атома фтора),
  - (ii) цианогруппы,
  - (iii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и
  - (iv) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила),
  - (g) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила),
  - (h) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),
  - (i) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила),
  - (j) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),
  - (k) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппами (например, N, N-диэтиламино),
  - (l) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкоксикарбониламиногруппы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино), и
  - (m) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, пирролидинила),
- (3) пиримидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:
- (a) цианогруппы,
  - (б) аминогруппы,
  - (c) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), и
  - (d) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),
- (4) пиридазиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 цианогруппами,
- (5) пиразиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:
- (a) цианогруппы,
  - (b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), и
  - (c) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),
  - (б) пиразольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:
- (a) цианогруппы,
  - (b) карбоксильной группы,
  - (c) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила, пропила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

- (i) атома галогена (например, атома фтора),
- (ii) цианогруппы,
- (iii) гидроксильной группы,
- (iv) карбоксильной группы,
- (v)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси),
- (vi)  $C_{7-16}$  аралкилоксикарбонильной группы (например, бензилоксикарбонила),
- (vii) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоила (например, N-этилкарбамоила, N-пропилкарбамоила), необязательно замещенного 1-3 заместителями, выбранными из:
  - (I)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), и
  - (II) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолина), и
  - (viii) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолина),
- (d)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, пропоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси), и
- (e) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси),
- (7) имидазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:
  - (a) цианогруппы, и
  - (b)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила),
- (8) тиазольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2  $C_{1-6}$  алкильными группами (например, метилом),
- (9) тиофеновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:
  - (a) цианогруппы,
  - (b) карбоксильной группы,
  - (c)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила), и
  - (d) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила),
- (10) фурановое кольцо,
- (11) дигидропиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:
  - (a) цианогруппы,
  - (b) оксогруппы,
  - (c) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора), и
  - (d)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
    - (I) атома галогена (например, атома фтора),

(II) цианогруппы, и

(III) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора), или

(12) дигидропиримидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) цианогруппы, и

b) оксогруппы.

[0162] В еще одном варианте осуществления кольцо A<sup>2</sup> более предпочтительно представляет собой:

(1) бензольное кольцо,

необязательно конденсированное с 5-6-членным моноциклическим неароматическим гетероциклом (например, дигидрофураном, пирролином) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой дигидробензофуран, изоиндолин), необязательно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:

(a) оксогруппы, и

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси), и

необязательно дополнительно замещенное 1-5 заместителями, выбранными из:

(a) цианогруппы

(b) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома),

(c) гидроксильной группы,

(d) карбоксильной группы,

(e) формильной группы,

(f) аминогруппы,

(g) карбамоильной группы,

(h) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) гидроксильной группы,

(iii) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино), и

(iv) ди-C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилденамино),

(i) C<sub>2-6</sub> алкенильной группы (например, винила),

(j) C<sub>2-6</sub> алкинильной группы (например, этинила),

(k) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) цианогруппы,

(iii) карбоксильной группы,

(iv) карбамоильной группы,

(v) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метоксиэтокси), и

(II) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),

(vi) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),

(vii) N-C<sub>1-6</sub> алкил-N-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),

(viii) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила), и

(ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) оксогруппы, и

(II) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),

(l) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(m) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, этоксикарбонила),

(n) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-этиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(o) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(p) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила, N-пропилкарбамоила, N-бутилкарбамоила, N-изобутилкарбамоила, N-изопентилкарбамоила, N-неопентилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) гидроксильной группы,

(ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),

(iii) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино, N, N-диэтиламино),

(iv) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),

(v) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диэтилкарбамоила),

(vi) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклогексила),

(vii) C<sub>6-14</sub> арильной группы (например, фенила),

(viii) 5- или 6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиридила, имидазолила, триазолила), и

(ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, морфолинила, пирролидинила, пиперидила, 1,1-диоксидотиоморфолинила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:



- (I) гидроксильной группы,  
 (II) оксогруппы, и  
 (III) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),  
 (q) ди-C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилиденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилиденамино),  
 (r) C<sub>3-10</sub> циклоалкилоксигруппы (например, циклогексилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:  
 (i) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолина), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкильными группами (например, метилом),  
 (s) C<sub>3-10</sub> циклоалкилсульфонилкарбамоильной группы (например, циклопропилсульфонилкарбамоила),  
 (t) C<sub>6-14</sub> арилкарбамоильной группы (например, фенилкарбамоила),  
 (u) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолина, пиперазина), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильными группами (например, ацетилом),  
 (v) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, пирролидинилокси), необязательно замещенной 1-3 оксогруппами,  
 (w) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической карбонильной группы (например, азетидинилкарбонила, пиперидилкарбонила, морфолинилкарбонила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:  
 (i) гидроксильной группы,  
 (ii) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),  
 (iii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),  
 (iv) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино), и  
 (v) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолина),  
 (x) 9-14-членной бициклической неароматической гетероциклической карбонильной группы (например, тетрагидроимидазопиразинилкарбонила, тетрагидротриазолопиразинилкарбонила),  
 (y) 5- или 6-членной моноциклической ароматической гетероциклической карбамоильной группы (например, пиразолилкарбамоила, пиридилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкильными группами (например, метилом),  
 (z) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической карбамоильной группы (например, азетидинилкарбамоила, пиперидилкарбамоила, пирролидинилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:  
 (i) оксогруппы,  
 (ii) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),  
 (iii) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила), и  
 (iv) C<sub>7-16</sub> аралкильной группы (например, бензила), и

(aa) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино),

(2) пиридиновое кольцо (необязательно окисленное),  
необязательно конденсированное с 5- или 6-членным моноциклическим ароматическим гетероциклом (например, имидазолом) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой имидазопиридин), и

необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) цианогруппы,

(b) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(c) аминогруппы,

(d) карбамоильной группы,

(e) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) гидроксильной группы,

(f) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) цианогруппы,

(iii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и

(iv) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила),

(g) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(h) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(i) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила),

(j) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(k) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппами (например, N, N-диэтиламино),

(l) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкоксикарбониламиногруппы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино), и

(m) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, пирролидинила),

(3) пиримидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:

(a) цианогруппы,

(b) аминогруппы,

(c) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), и

- (d) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),
- (4) пиридазиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 цианогруппами,
- (5) пиразиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:
- (a) цианогруппы,
  - (b)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила), и
  - (c)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси),
  - (б) пиаэольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:
- (a) цианогруппы,
  - (b) карбоксильной группы,
  - (c)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила, этила, пропила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
- (i) атома галогена (например, атома фтора),
  - (ii) цианогруппы,
  - (iii) гидроксильной группы,
  - (iv) карбоксильной группы,
  - (v)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси),
  - (vi)  $C_{7-16}$  аралкилоксикарбонильной группы (например, бензилоксикарбонила),
  - (vii) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоила (например, N-этилкарбамоила, N-пропилкарбамоила), необязательно замещенного 1-3 заместителями, выбранными из:
- (I)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), и
  - (II) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила), и
  - (viii) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила),
- (d)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, пропоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси), и
- (e) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси),
- (7) имидаэольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:
- (a) цианогруппы, и
  - (b)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила),
- (8) тиаэольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2  $C_{1-6}$  алкильными группами (например, метилом),
- (9) тиофеновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3

заместителями, выбранными из:

- (a) цианогруппы,
- (b) карбоксильной группы,
- (c) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила), и
- (d) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила),
- (10) фурановое кольцо,
- (11) дигидропиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-4

заместителями, выбранными из:

- (a) цианогруппы,
- (b) оксогруппы,
- (c) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора), и
- (d) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-

3 заместителями, выбранными из:

- (I) атома галогена (например, атома фтора),
- (II) цианогруппы, и
- (III) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-

3 атомами галогена (например, атомом фтора), или

- (12) дигидропиримидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-4

заместителями, выбранными из:

- (a) цианогруппы, и
- (b) оксогруппы.

[0163] В еще одном варианте осуществления кольцо A<sup>2</sup> более предпочтительно представляет собой:

- (1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-5

заместителями, выбранными из:

- (a) цианогруппы,
- (b) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),
- (c) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3

заместителями, выбранными из:

- (i) атома галогена (например, атома фтора), и
- (ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),
- (d) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), необязательно замещенной 1-3 атомами

галогена (например, атомом фтора),

- (2) пиридиновое кольцо (необязательно окисленное), необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:

- (a) цианогруппы,
- (b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3

атомами галогена (например, атомом фтора), и

- (c) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси),

- (3) пиримидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3

заместителями, выбранными из:

- (a) цианогруппы, и
- (b) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), или
- (4) дигидропиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-4

заместителями, выбранными из:

- (a) цианогруппы,
- (b) оксогруппы, и
- (b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила).

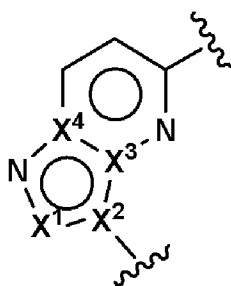
[0164] В еще одном варианте осуществления кольцо A<sup>2</sup> предпочтительно представляет собой бензольное кольцо, 6-членный ароматический гетероцикл или 6-членный неароматический гетероцикл, каждый из которых дополнительно замещен одной цианогруппой и необязательно дополнительно замещен.

[0165] «6-членный ароматический гетероцикл» предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо (необязательно окисленное), пиримидиновое кольцо, пиридазиновое кольцо или пиразинное кольцо, наиболее предпочтительно пиридиновое кольцо.

«6-членный неароматический гетероцикл» предпочтительно представляет собой дигидропиридиновое кольцо или дигидропиримидиновое кольцо.

[0166] «Бензольное кольцо», «6-членный ароматический гетероцикл» и «6-членный неароматический гетероцикл» содержат одну цианогруппу и необязательно дополнительно содержат 1-5 (предпочтительно 1-3) заместителей в замещаемых положениях, в дополнении к частичной структуре, представленной формулой:

[0167]



[0168] Примеры заместителей включают заместители, выбранные из вышеуказанной «группы заместителей А». Когда число заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными. Кроме того, вышеуказанная группа заместителей А необязательно замещена заместителем(ями), выбранными из группы заместителей А. Число заместителей составляет, например, от 1 до 3. Когда число заместителей равно двум или более, то соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0169] Кольцо A<sup>2</sup> более предпочтительно представляет собой:

- (1) бензольное кольцо,
- дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1-5 заместителями, выбранными из:

- (a) цианогруппы,
- (b) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),
- (c) гидроксильной группы,
- (d) карбоксильной группы,
- (e) аминогруппы,
- (f) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3

заместителями, выбранными из:

- (i) атома галогена (например, атома фтора), и
- (ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),
- (g) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси,

изобутилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

- (i) атома галогена (например, атома фтора),
- (ii) цианогруппы,
- (iii) карбоксильной группы,
- (iv) карбамоильной группы,
- (v) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3

заместителями, выбранными из:

- (I) C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метоксиэтокси), и
- (II) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),
- (vi) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),
- (vii) N-C<sub>1-6</sub> алкил-N-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),
- (viii) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклобутила), и
- (ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы

(например, морфолинила, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

- (I) оксогруппы, и
- (II) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),
- (h) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),
- (i) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, этоксикарбонила),

(j) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-этиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(k) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(l) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом),

(m) ди- $C_{1-6}$  алкилсульфинилиденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилиденамино),

(n)  $C_{3-10}$  циклоалкилоксигруппы (например, циклогексилокси), обязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом), обязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами (например, метилом),

(o) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилоксигруппы (например, пирролидинилокси), обязательно замещенной 1-3 оксогруппами,

(p) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилкарбонильной группы (например, азетидинилкарбонила), обязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси), и

(q) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино),

(2) 6-членный ароматический гетероцикл (например, пиридин (необязательно окисленный), пиримидин, пиридазин, пиазин),

необязательно конденсированный с 5- или 6-членным моноциклическим ароматическим гетероциклом (например, имидазолом) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой имидазопиридин),

дополнительно замещенный одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(b) аминогруппы,

(c)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила, этила), обязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) гидроксильной группы,

(d)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси, этокси), обязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), и

(iii) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила),

(e)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(f)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(g) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), обязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атома фтора),

(h) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкоксикарбониламиногруппы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино), и

(i) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы

(например, азетидинила, пирролидинила), или

(3) 6-членный неароматический гетероцикл (например, дигидропиридин, дигидропиримидин),

дополнительно замещенный одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) оксогруппы, и

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора).

[0170] В еще одном варианте осуществления кольцо A<sup>2</sup> более предпочтительно представляет собой:

(1) бензольное кольцо,

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1-5 заместителями, выбранными из:

(a) цианогруппы,

(b) атома галогена (например, атома фтора),

(c) гидроксильной группы,

(d) карбоксильной группы,

(e) аминогруппы,

(f) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(g) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) цианогруппы,

(iii) карбоксильной группы,

(iv) карбамоильной группы,

(v) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метоксиэтокси), и

(II) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),

(vi) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),

(vii) N-C<sub>1-6</sub> алкил-N-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),

(viii) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклобутила), и

(ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) оксогруппы, и

(II) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),

(h) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),



(i) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, этоксикарбонила),

(j) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-этиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(k) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(l) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом),

(m) ди-C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилиденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилиденамино),

(n) C<sub>3-10</sub> циклоалкилоксигруппы (например, циклогексилокси), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкильными группами (например, метилом),

(o) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилоксигруппы (например, пирролидинилокси), необязательно замещенной 1-3 оксогруппами,

(p) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилкарбонильной группы (например, азетидинилкарбонила), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси), и

(q) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино),

(2) 6-членный ароматический гетероцикл (например, пиридин (необязательно окисленный), пиримидин, пиридазин, пиазин),

необязательно конденсированный с 5- или 6-членным моноциклическим ароматическим гетероциклом (например, имидазолом) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой имидазопиридин),

дополнительно замещенный одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(b) аминогруппы,

(c) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) гидроксильной группы,

(d) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и

(iii) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила),

(e) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(f) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(g) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(h) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкоксикарбониламиногруппы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино), и

(i) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, пирролидинила), или

(3) 6-членный неароматический гетероцикл (например, дигидропиридин, дигидропиримидин),

дополнительно замещенный одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) оксогруппы, и

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора).

[0171] В еще одном варианте осуществления кольцо A<sup>2</sup> более предпочтительно представляет собой:

(1) бензольное кольцо,

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1-5 заместителями, выбранными из:

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и

(c) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(2) 6-членный ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиримидин),

дополнительно замещенный одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора), и

(b) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), или

(3) 6-членный неароматический гетероцикл (например, дигидропиридин),

дополнительно замещенный одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) оксогруппы, и

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила).

[0172] Кольцо A<sup>2</sup> еще более предпочтительно представляет собой:

(1) бензольное кольцо,

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1-5 заместителями, выбранными из:

(a) цианогруппы,

(b) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(c) гидроксильной группы,

(d) карбоксильной группы,

(e) аминогруппы,

(f) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),

(g) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) цианогруппы,

(iii) карбоксильной группы,

(iv) карбамоильной группы,

(v) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метоксиэтокси), и

(II) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),

(vi) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),

(vii) N-C<sub>1-6</sub> алкил-N-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),

(viii) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклобутила), и

(ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) оксогруппы, и

(II) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),

(h) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(i) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, этоксикарбонила),

(j) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-этиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(k) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(l) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом),

(m) ди- $C_{1-6}$  алкилсульфинилиденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилиденамино),

(n)  $C_{3-10}$  циклоалкилокси группы (например, циклогексилокси), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами (например, метилом),

(o) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилокси группы (например, пирролидинилокси), необязательно замещенной 1-3 оксогруппами,

(p) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилкарбонильной группы (например, азетидинилкарбонила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси), и

(q) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино),

(2) пиридиновое кольцо (необязательно окисленное),

необязательно конденсированное с 5- или 6-членным моноциклическим ароматическим гетероциклом (например, имидазолом) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой имидазопиридин),

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(b) аминогруппы,

(c)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) гидроксильной группы,

(d)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), и

(iii) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила),

(e)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(f)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(g) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(h) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкоксикарбониламиногруппы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино), и

(i) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, пирролидинила),

(3) пиримидиновое кольцо,

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:

(a) аминогруппы,

(b)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси, этокси), и

(c) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),

(4) пиридазиновое кольцо, дополнительно замещенное одной цианогруппой,

(5) пиразинное кольцо,

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:

(a)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила), и

(b)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси),

(б) дигидропиримидиновое кольцо,

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) оксогруппы, и

(b)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора), или

(7) дигидропиримидиновое кольцо,

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 оксогруппами.

[0173] В еще одном варианте осуществления кольцо  $A^2$  более предпочтительно представляет собой:

(1) бензольное кольцо,

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1-5 заместителями, выбранными из:

(a) цианогруппы,

(b) атома галогена (например, атома фтора),

(c) гидроксильной группы,

(d) карбоксильной группы,

(e) аминогруппы,

(f)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(g)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

- (ii) цианогруппы,
- (iii) карбоксильной группы,
- (iv) карбамоильной группы,
- (v) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
  - (I) C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метоксиэтокси), и
  - (II) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),
  - (vi) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),
  - (vii) N-C<sub>1-6</sub> алкил-N-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),
  - (viii) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклобутила), и
  - (ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
    - (I) оксогруппы, и
    - (II) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),
    - (h) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),
    - (i) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, этоксикарбонила),
    - (j) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-этиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),
    - (k) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),
    - (l) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом),
    - (m) ди-C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилиденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилиденамино),
    - (n) C<sub>3-10</sub> циклоалкилоксигруппы (например, циклогексилокси), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкильными группами (например, метилом),
    - (o) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилоксигруппы (например, пирролидинилокси), необязательно замещенной 1-3 оксогруппами,
    - (p) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилкарбонильной группы (например, азетидинилкарбонила), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси), и
    - (q) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино),

(2) пиридиновое кольцо (необязательно окисленное),  
необязательно конденсированное с 5- или 6-членным моноциклическим ароматическим гетероциклом (например, имидазолом) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой имидазопиридин),

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(b) аминогруппы,

(c)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) гидроксильной группы,

(d)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), и

(iii) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила),

(e)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(f)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(g) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(h) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкоксикарбониламиногруппы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино), и

(i) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, пирролидинила),

(3) пиримидиновое кольцо,

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:

(a) аминогруппы,

(b)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси, этокси), и

(c) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),

(4) пиридазиновое кольцо, дополнительно замещенное одной цианогруппой,

(5) пиразиновое кольцо,

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:

(a)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила), и

(b)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси),

(б) дигидропиридиновое кольцо,

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и  
необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) оксогруппы, и

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора), или

(7) дигидропиримидиновое кольцо,

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 оксогруппами.

[0174] В еще одном варианте осуществления кольцо A<sup>2</sup> более предпочтительно представляет собой:

(1) бензольное кольцо,

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1-5 заместителями, выбранными из:

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и

(c) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(2) пиридиновое кольцо,

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора), и

(b) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси),

(3) пиримидиновое кольцо,

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1-4 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси), или

(4) дигидропиридиновое кольцо

дополнительно замещенное одной цианогруппой, и

необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:

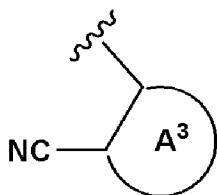
(a) оксогруппы, и

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила).

[0175] В еще одном варианте осуществления кольцо A<sup>2</sup> более предпочтительно представляет собой частичную структуру, представленную следующей формулой:

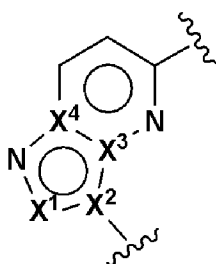
[0176]





[0177] где кольцо  $A^3$  представляет собой необязательно дополнительно замещенное бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенный 6-членный азотсодержащий ароматический гетероцикл или необязательно дополнительно замещенный 6-членный азотсодержащий неароматический гетероцикл. Цианогруппа связана с атомом углерода, соседним к атому углерода, с которым частичная структура, представленная формулой:

[0178]



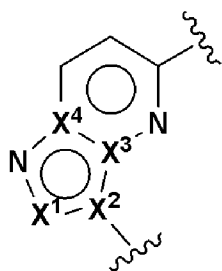
[0179] связана.

[0180] «6-членный азотсодержащий ароматический гетероцикл» в «необязательно дополнительно замещенном 6-членном азотсодержащем ароматическом гетероцикле» предпочтительно представляет собой пиридиновое кольцо (необязательно окисленное), пиримидиновое кольцо, пиридазиновое кольцо или пиразиновое кольцо, особенно предпочтительно пиридиновое кольцо.

«6-членный азотсодержащий неароматический гетероцикл» в «необязательно дополнительно замещенном 6-членном азотсодержащем неароматического гетероцикле» предпочтительно представляет собой дигидропиридиновое кольцо или дигидропиримидиновое кольцо.

[0181] «Бензольное кольцо» в «необязательно дополнительно замещенном бензольном кольце», «6-членный азотсодержащий ароматический гетероцикл» в «необязательно дополнительно замещенном 6-членном азотсодержащем ароматическом гетероцикле» и «6-членный азотсодержащий неароматический гетероцикл» в «необязательно дополнительно замещенном 6-членном азотсодержащем неароматическом гетероцикле» необязательно дополнительно содержит 1-3 заместителя в замещаемых положениях, в дополнение к цианогруппе и частичной структуре, представленной формулой:

[0182]



[0183] Примеры заместителей включают заместители, выбранные из вышеуказанной «группы заместителей А». Когда число заместителей равно двум или более, то соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными. Кроме того, вышеуказанная «группа заместителей А» необязательно замещена заместителем(ями), выбранными из «группы заместителей А». Число заместителей составляет, например, от 1 до 3. Когда число заместителей равно двум или более, то соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0184] Кольцо А<sup>3</sup> предпочтительно представляет собой:

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-5 заместителями, выбранными из:

- (a) цианогруппы,
- (b) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),
- (c) гидроксильной группы,
- (d) карбоксильной группы,
- (e) аминогруппы,
- (f) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

заместителями, выбранными из:

- (i) атома галогена (например, атома фтора), и
- (ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),
- (g) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

заместителями, выбранными из:

- (i) атома галогена (например, атома фтора),
- (ii) цианогруппы,
- (iii) карбоксильной группы,
- (iv) карбамоильной группы,
- (v) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

заместителями, выбранными из:

- (I) C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метоксиэтокси), и
- (II) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),
- (vi) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),
- (vii) N-C<sub>1-6</sub> алкил-N-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),
- (viii) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклобутила), и

(ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) оксогруппы, и

(II) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),

(h) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(i) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, этоксикарбонила),

(j) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-этиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(k) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(l) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом),

(m) ди-C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилденамино),

(n) C<sub>3-10</sub> циклоалкилоксигруппы (например, циклогексилокси), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкильными группами (например, метилом),

(o) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилоксигруппы (например, пирролидинилокси), необязательно замещенной 1-3 оксогруппами,

(p) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилкарбонильной группы (например, азетидинилкарбонила), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси), и

(q) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино),

(2) 6-членный ароматический гетероцикл (например, пиридин (необязательно окисленный), пиримидин, пиридазин, пиазин),

необязательно конденсированный с 5- или 6-членным моноциклическим ароматическим гетероциклом (например, имидазолом) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой имидазопиридин), и

необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(b) аминогруппы,

(c) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) гидроксильной группы,  
 (d) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),  
 (ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и  
 (iii) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила),

(e) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(f) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(g) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(h) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкоксикарбониламиногруппы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино), и

(i) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, пирролидинила), или

(3) 6-членный неароматический гетероцикл (например, дигидропиридин, дигидропиримидин), необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) оксогруппы, и

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора).

[0185] В еще одном варианте осуществления кольцо A<sup>3</sup> предпочтительно представляет собой:

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-5 заместителями, выбранными из:

(a) цианогруппы,

(b) атома галогена (например, атома фтора),

(c) гидроксильной группы,

(d) карбоксильной группы,

(e) аминогруппы,

(f) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(g) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) цианогруппы,

(iii) карбоксильной группы,

(iv) карбамоильной группы,

(v) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3

заместителями, выбранными из:

(I)  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метоксиэтокси), и  
 (II) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),  
 (vi) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),  
 (vii) N- $C_{1-6}$  алкил-N- $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),  
 (viii)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклобутила), и  
 (ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила),  
 необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) оксогруппы, и  
 (II)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила),  
 (h)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы (например, ацетила),  
 (i)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, этоксикарбонила),  
 (j) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N-этиламино), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси),  
 (k) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси),  
 (l) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом),  
 (m) ди- $C_{1-6}$  алкилсульфинилиденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилиденамино),  
 (n)  $C_{3-10}$  циклоалкилоксигруппы (например, циклогексилокси), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами (например, метилом),  
 (o) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилоксигруппы (например, пирролидинилокси), необязательно замещенной 1-3 оксогруппами,  
 (p) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилкарбонильной группы (например, азетидинилкарбонила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси), и  
 (q) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино),  
 (2) 6-членный ароматический гетероцикл (например, пиридин (необязательно окисленный), пиримидин, пиридазин, пиазин)  
 необязательно конденсированный с 5- или 6-членным моноциклическим ароматическим гетероциклом (например, имидазолом) (т.е. конденсированное кольцо

представляет собой имидазопиридин), и

необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(b) аминогруппы,

(c) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) гидроксильной группы,

(d) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и

(iii) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила),

(e) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(f) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(g) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(h) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкоксикарбониламиногруппы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино), и

(i) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, пирролидинила), или

(3) 6-членный неароматический гетероцикл (например, дигидропиридин, дигидропиримидин), необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) оксогруппы, и

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора).

[0186] В еще одном варианте осуществления кольцо A<sup>3</sup> предпочтительно представляет собой:

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-5 заместителями, выбранными из:

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и

(c) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(2) 6-членный ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиримидин), необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора), и

(b) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), или

(3) 6-членный неароматический гетероцикл (например, дигидропиридин), необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) оксогруппы, и

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила).

[0187] Кольцо A<sup>3</sup> более предпочтительно представляет собой:

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-5 заместителями, выбранными из:

(a) цианогруппы,

(b) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(c) гидроксильной группы,

(d) карбоксильной группы,

(e) аминогруппы,

(f) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),

(g) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) цианогруппы,

(iii) карбоксильной группы,

(iv) карбамоильной группы,

(v) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метоксиэтокси), и

(II) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),

(vi) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),

(vii) N-C<sub>1-6</sub> алкил-N-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),

(viii) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклобутила), и

(ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) оксогруппы, и

(II) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),

- (h) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),
- (i) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, этоксикарбонила),
- (j) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-этиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),
- (k) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),
- (l) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом),
- (m) ди-C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилиденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилиденамино),
- (n) C<sub>3-10</sub> циклоалкилоксигруппы (например, циклогексилокси), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкильными группами (например, метилом),
- (o) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилоксигруппы (например, пирролидинилокси), необязательно замещенной 1-3 оксогруппами,
- (p) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилкарбонильной группы (например, азетидинилкарбонила), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси), и
- (q) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино),
- (2) пиридиновое кольцо (необязательно окисленное), необязательно конденсированное с 5- или 6-членным моноциклическим ароматическим гетероциклом (например, имидазолом) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой имидазопиридин), и необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:
- (a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),
- (b) аминогруппы,
- (c) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
- (i) атома галогена (например, атома фтора), и
- (ii) гидроксильной группы,
- (d) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
- (i) атома галогена (например, атома фтора),
- (ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и
- (iii) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы



(например, оксетанила),

(e) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(f) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(g) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(h) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкоксикарбониламиногруппы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино), и

(i) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, пирролидинила),

(3) пиримидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:

(a) аминогруппы,

(b) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), и

(c) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),

(4) пиридазиновое кольцо,

(5) пиразиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:

(a) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), и

(b) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),

(6) дигидропиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) оксогруппы, и

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора), или

(7) дигидропиримидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 оксогруппами.

[0188] В еще одном варианте осуществления кольцо A<sup>3</sup> более предпочтительно представляет собой:

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-5 заместителями, выбранными из:

(a) цианогруппы,

(b) атома галогена (например, атома фтора),

(c) гидроксильной группы,

(d) карбоксильной группы,

(e) аминогруппы,

(f) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(g) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

- (i) атома галогена (например, атома фтора),
- (ii) цианогруппы,
- (iii) карбоксильной группы,
- (iv) карбамоильной группы,
- (v)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
  - (I)  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метоксиэтокси), и
  - (II) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),
  - (vi) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),
  - (vii) N- $C_{1-6}$  алкил-N- $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),
  - (viii)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклобутила), и
  - (ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
    - (I) оксогруппы, и
    - (II)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила),
    - (h)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы (например, ацетила),
    - (i)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, этоксикарбонила),
    - (j) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N-этиламино), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси),
    - (k) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси),
    - (l) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом),
    - (m) ди- $C_{1-6}$  алкилсульфинилденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилденамино),
    - (n)  $C_{3-10}$  циклоалкилоксигруппы (например, циклогексилокси), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами (например, метилом),
    - (o) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилоксигруппы (например, пирролидинилокси), необязательно замещенной 1-3 оксогруппами,
    - (p) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилкарбонильной группы (например, азетидинилкарбонила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси), и
    - (q) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилиденаминогруппы

(например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино),

(2) пиридиновое кольцо (необязательно окисленное),

необязательно конденсированное с 5- или 6-членным моноциклическим ароматическим гетероциклом (например, имидазолом) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой имидазопиридин), и

необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(b) аминогруппы,

(c) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) гидроксильной группы,

(d) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и

(iii) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила),

(e) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(f) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(g) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(h) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкоксикарбониламиногруппы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино), и

(i) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, пирролидинила),

(3) пиримидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:

(a) аминогруппы,

(b) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), и

(c) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),

(4) пиридазиновое кольцо,

(5) пиразиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:

(a) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), и

(b) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),

(6) дигидропиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) оксогруппы, и

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора), или

(7) дигидропиримидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1 или 2 оксогруппами.

[0189] В еще одном варианте осуществления кольцо A<sup>3</sup> более предпочтительно представляет собой:

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-5 заместителями, выбранными из:

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и

(c) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(2) пиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора), и

(b) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси),

(3) пиримидиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-4 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси), или

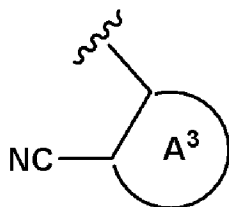
(4) дигидропиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) оксогруппы, и

(b) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила).

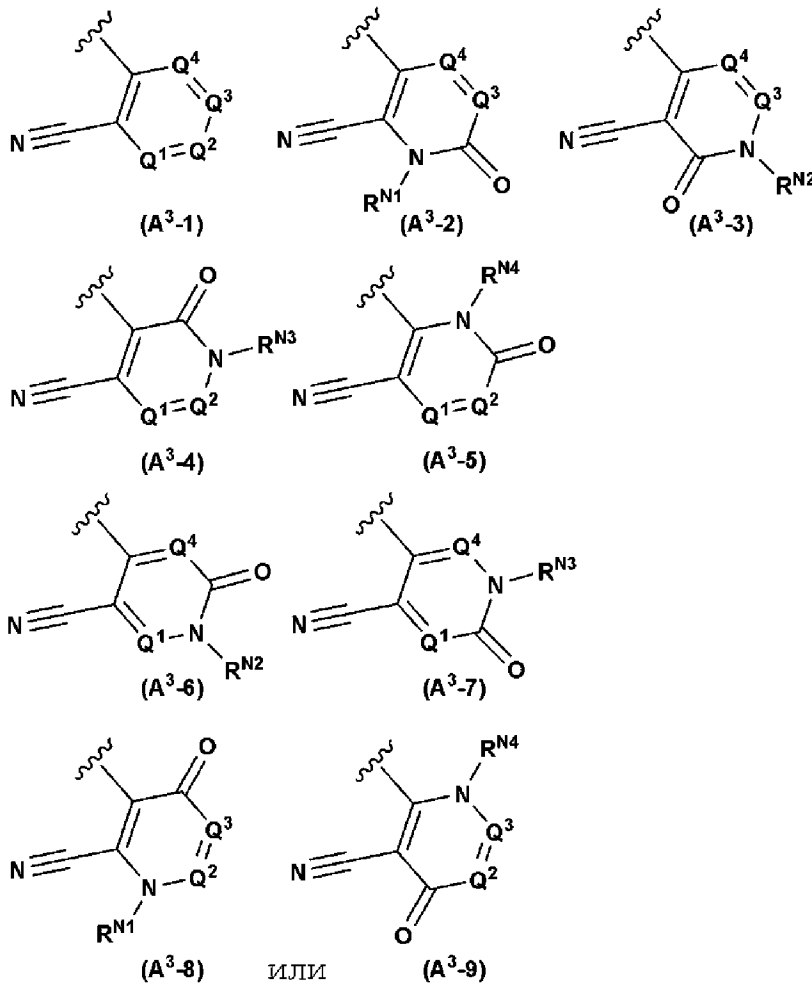
[0190] Частичная структура, представленная формулой;

[0191]



[0192] предпочтительно представляет частичную структуру, представленную формулой (A<sup>3</sup>-1)-(A<sup>3</sup>-9);

[0193]



[0194] где:

Q<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>Q1</sup>, где R<sup>Q1</sup> представляет собой:

- (a) атом водорода,
- (b) цианогруппу,
- (c) атом галогена,
- (d) гидроксильную группу,
- (e) карбоксильную группу,
- (f) аминогруппу,
- (g) необязательно замещенную C<sub>1-6</sub> алкильную группу,
- (h) необязательно замещенную C<sub>1-6</sub> алкоксигруппу,
- (i) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильную группу,
- (j) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильную группу,
- (k) необязательно замещенную моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппу,
- (l) необязательно замещенную моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппу,
- (m) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкоксикарбониламиногруппу,
- (n) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильную группу,
- (o) ди-C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилиденаминогруппу,
- (p) C<sub>3-10</sub> циклоалкильную группу,

(q) необязательно замещенную  $C_{3-10}$  циклоалкилоксигруппу,  
 (r) 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу,  
 (s) необязательно замещенный 3-8-членный моноциклический неароматический гетероциклиокси,

(t) необязательно замещенную 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилкарбонильную группу, или

(u) 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилиденаминогруппу,

$Q^2$  представляет собой N или  $CR^{Q2}$ , где  $R^{Q2}$  представляет собой:

- (a) атом водорода,
- (b) атом галогена или
- (c)  $C_{1-6}$  алкоксигруппу,

$Q^3$  представляет собой N или  $CR^{Q3}$ , где  $R^{Q3}$  представляет собой:

- (a) атом водорода,
- (b) цианогруппу,
- (c) атом галогена,
- (d) карбоксильную группу,
- (e) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильную группу,
- (f) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкоксигруппу,
- (g)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу,
- (h)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу,
- (i) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу,
- (j) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу,
- (k) ди- $C_{1-6}$  алкилсульфинилиденаминогруппу, или

(l) 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилиденаминогруппу,

$Q^4$  представляет собой N или  $CR^{Q4}$ , где  $R^{Q4}$  представляет собой:

- (a) атом водорода, или
- (b) атом галогена, и

N каждый из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  необязательно окислен;

$R^{N1}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу;

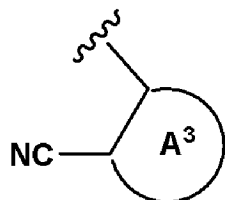
$R^{N2}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу;

$R^{N3}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу; и

$R^{N4}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена.

[0195] Частичная структура, представленная формулой;

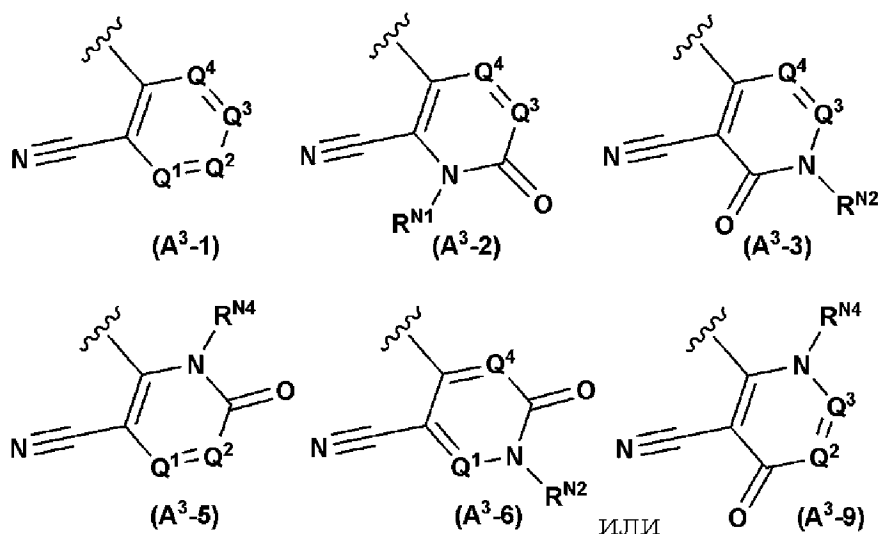
[0196]



[0197]

более предпочтительно представляет частичную структуру, представленную формулой (A<sup>3</sup>-1), (A<sup>3</sup>-2), (A<sup>3</sup>-3), (A<sup>3</sup>-5), (A<sup>3</sup>-6) или (A<sup>3</sup>-9);

[0198]



[0199] где каждый символ имеет значения, определенные выше.

[0200] В формуле (A<sup>3</sup>-1):

Q<sup>1</sup> предпочтительно представляет собой N или CR<sup>Q1</sup>, где R<sup>Q1</sup> представляет собой:

- (a) атом водорода,
- (b) цианогруппу,
- (c) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),
- (d) гидроксильную группу,
- (e) карбоксильную группы,
- (f) аминогруппу,
- (g) C<sub>1-6</sub> алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из:
  - (i) атома галогена (например, атома фтора), и
  - (ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),
  - (h) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
    - (i) атома галогена (например, атома фтора),
    - (ii) цианогруппы,
    - (iii) карбоксильной группы,

(iv) карбамоильной группы,  
 (v)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I)  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метоксиэтокси), и  
 (II) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),  
 (vi) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),  
 (vii) N- $C_{1-6}$  алкил-N- $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),  
 (viii)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклобутила), и  
 (ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила, оксетанила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) оксогруппы, и  
 (II)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила),  
 (i)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы (например, ацетила),  
 (j)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила),  
 (k) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и  
 (ii)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси),  
 (l) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси),  
 (m) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкоксикарбониламиногруппы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино),  
 (n) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоила (например, N, N-диметилкарбамоила),  
 (o) ди- $C_{1-6}$  алкилсульфинилиденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилиденамино),  
 (p)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклопропила),  
 (q)  $C_{3-10}$  циклоалкилоксигруппы (например, циклогексилокси), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами (например, метилом),  
 (r) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, пирролидинила),  
 (s) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилоксигруппы (например, пирролидинилокси), необязательно замещенной 1-3 оксогруппами,  
 (t) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклкарбонильной группы (например, азетидинилкарбонила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси), или



(u) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклилиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино).

[0201] В еще одном варианте осуществления в формуле ( $A^3-1$ ):

$Q^1$  предпочтительно представляет собой N или  $CR^{Q1}$ , где  $R^{Q1}$  представляет собой:

- (a) атом водорода,
- (b) цианогруппу,
- (c) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора),
- (d) гидроксильную группу,
- (e) карбоксильную группу,
- (f) аминогруппу,
- (g)  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),
- (h)  $C_{1-6}$  алкоксигруппу (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутилокси), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из:
  - (i) атома галогена (например, атома фтора),
  - (ii) цианогруппы,
  - (iii) карбоксильной группы,
  - (iv) карбамоильной группы,
  - (v)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
    - (I)  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метоксиэтокси), и
    - (II) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),
    - (vi) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),
    - (vii) N- $C_{1-6}$  алкил-N- $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),
    - (viii)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклобутила), и
    - (ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила, оксетанила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
      - (I) оксогруппы, и
      - (II)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила),
      - (i)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы (например, ацетила),
      - (j)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила),
      - (k) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
        - (i) атома галогена (например, атома фтора), и
        - (ii)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси),
        - (l) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси),

(m) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкоксикарбониламиногруппы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино),

(n) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы (например, N, N-диметилкарбамоила),

(o) ди- $C_{1-6}$  алкилсульфинилиденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилиденамино),

(p)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(q)  $C_{3-10}$  циклоалкилоксигруппы (например, циклогексилокси), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами (например, метилом),

(r) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, пирролидинила),

(s) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклоксигруппы (например, пирролидинилокси), необязательно замещенной 1-3 оксогруппами,

(t) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклкарбонильной группы (например, азетидинилкарбонила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси), или

(u) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино).

[0202] В еще одном варианте осуществления в формуле ( $A^3-1$ ):

$Q^1$  предпочтительно представляет собой  $CR^{Q1}$ , где  $R^{Q1}$  представляет собой:

(a) атом водорода,

(b) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора),

(c)  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), или

(d)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора).

[0203] В формуле ( $A^3-1$ ):

$Q^2$  предпочтительно представляет собой N (необязательно окисленный) или  $CR^{Q2}$ , где  $R^{Q2}$  представляет собой:

(a) атом водорода,

(b) атом галогена (например, атом фтора), или

(c)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси).

[0204] В еще одном варианте осуществления в формуле ( $A^3-1$ ):

$Q^2$  предпочтительно представляет собой  $CR^{Q2}$ , где  $R^{Q2}$  представляет собой:

(a) атом водорода, или

(b) атом галогена (например, атом фтора).

[0205] В формуле (A<sup>3</sup>-1):

Q<sup>3</sup> предпочтительно представляет собой N (необязательно окисленный) или CR<sup>Q3</sup>, где R<sup>Q3</sup> представляет собой:

- (a) атом водорода,
- (b) цианогруппу,
- (c) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора),
- (d) карбоксильную группу,
- (e) C<sub>1-6</sub> алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из:
  - (i) атома галогена (например, атома фтора), и
  - (ii) гидроксильной группы,
  - (f) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),
  - (g) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),
  - (h) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, этоксикарбонила),
  - (i) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино),
  - (j) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом),
  - (k) ди-C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилиденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилиденамино), или
  - (l) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино).

[0206] В еще одном варианте осуществления в формуле (A<sup>3</sup>-1):

Q<sup>3</sup> предпочтительно представляет собой N (необязательно окисленный) или CR<sup>Q3</sup>, где R<sup>Q3</sup> представляет собой:

- (a) атом водорода,
- (b) цианогруппу,
- (c) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора),
- (d) карбоксильную группу,
- (e) C<sub>1-6</sub> алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из:
  - (i) атома галогена (например, атома фтора), и
  - (ii) гидроксильной группы,
  - (f) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),
  - (g) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),
  - (h) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, этоксикарбонила),
  - (i) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино),

(j) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенного 1- 3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинила),

(k) ди- $C_{1-6}$  алкилсульфинилиденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилиденамино), или

(l) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино).

[0207] В еще одном варианте осуществления в формуле ( $A^3-1$ ):

$Q^3$  предпочтительно представляет собой  $CR^{Q3}$ , где  $R^{Q3}$  представляет собой:

(a) атом водорода,

(b) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора),

(c)  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора), или

(d)  $C_{1-6}$  алкоксигруппу (например, метокси), необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора).

[0208] В формуле ( $A^3-1$ ):

$Q^4$  предпочтительно представляет собой N (необязательно окисленный) или  $CR^{Q4}$ , где  $R^{Q4}$  представляет собой:

(a) атом водорода, или

(b) атом галогена (например, атом фтора).

[0209] В еще одном варианте осуществления в формуле ( $A^3-1$ ):

$Q^4$  предпочтительно представляет собой N (необязательно окисленный) или CH.

[0210] В еще одном варианте осуществления в формуле ( $A^3-1$ ):

$Q^4$  предпочтительно представляет собой N или  $CR^{Q4}$ , где  $R^{Q4}$  представляет собой:

(a) атом водорода, или

(b) атом галогена (например, атом фтора).

[0211] В формуле ( $A^3-2$ ):

$R^{N1}$  предпочтительно представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил),

$Q^3$  предпочтительно представляет собой CH, и

$Q^4$  предпочтительно представляет собой CH.

[0212] В формуле ( $A^3-3$ ):

$R^{N2}$  предпочтительно представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил),

$Q^3$  предпочтительно представляет собой CH, и

$Q^4$  предпочтительно представляет собой N или CH.

[0213] В формуле ( $A^3-5$ ):

$R^{N4}$  предпочтительно представляет собой атом водорода,

$Q^1$  предпочтительно представляет собой CH, и

$Q^2$  предпочтительно представляет собой CH.

[0214] В формуле (A<sup>3</sup>-6):

R<sup>N2</sup> предпочтительно представляет собой атом водорода или C<sub>1-6</sub> алкильную группу (например, метил),

Q<sup>1</sup> предпочтительно представляет собой СН, и

Q<sup>4</sup> предпочтительно представляет собой СН.

[0215] В формуле (A<sup>3</sup>-9):

R<sup>N4</sup> предпочтительно представляет собой атом водорода или C<sub>1-6</sub> алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

Q<sup>2</sup> предпочтительно представляет собой СН, и

Q<sup>3</sup> предпочтительно представляет собой СН.

[0216] Кольцо В<sup>1</sup> представляет собой необязательно дополнительно замещенный ароматический гетероцикл.

«Ароматический гетероцикл» в «необязательно дополнительно замещенном ароматическом гетероцикле» необязательно дополнительно имеет 1-5 (предпочтительно 1-3) заместителей в замещаемых положениях в дополнение к -V-Z-кольцу В<sup>1</sup>. Примеры заместителей включают заместители, выбранные из вышеуказанной «группы заместителей А». Когда число заместителей равно двум или более, то соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

«Ароматический гетероцикл» в «необязательно дополнительно замещенном ароматическом гетероцикле» предпочтительно представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл.

[0217] Кольцо В<sup>1</sup> предпочтительно представляет собой кольцо В<sup>2</sup>, т.е. необязательно дополнительно замещенный 5-членный ароматический гетероцикл.

«5-членный ароматический гетероцикл» в «необязательно дополнительно замещенном 5-членном ароматическом гетероцикле» необязательно дополнительно имеет 1-5 (предпочтительно 1-3) заместителей в замещаемых положениях, в дополнение к -O-СН(R<sup>1</sup>)-СН<sub>2</sub>-кольцу В<sup>2</sup>. Примеры заместителей включают заместители, выбранные из вышеуказанной «группы заместителей А». Когда число заместителей равно двум или более, то соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

«5-членный ароматический гетероцикл» в «необязательно дополнительно замещенном 5-членном ароматическом гетероцикле» предпочтительно представляет собой 5-членный азотсодержащий ароматический гетероцикл.

Примеры 5-членного азотсодержащего ароматического гетероцикла включают тетразол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, пиразол, имидазол, пиррол, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол и т.п.,

[0218] Кольцо В<sup>2</sup> предпочтительно представляет собой необязательно дополнительно замещенный 5-членный азотсодержащий ароматический гетероцикл,

более предпочтительно тетразол или триазол, каждый из которых необязательно

дополнительно замещен,

еще более предпочтительно тетразол или триазол,

еще более предпочтительно тетразол или триазол, каждый из которых связан по его атому азота,

еще более предпочтительно тетразол или 1,2,4-триазол, каждый из которых связан по его атому азота,

наиболее предпочтительно тетразол-1-ил или 1,2,4-триазол-1-ил.

[0219] V представляет собой O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> или N(R<sup>V</sup>), где R<sup>V</sup> представляет собой атом водорода или необязательно замещенную C<sub>1-6</sub> алкильную группу.

«C<sub>1-6</sub> алкильная группа» в «необязательно замещенной C<sub>1-6</sub> алкильной группы» необязательно дополнительно имеет 1-5 (предпочтительно 1-3) заместителей в замещаемых положениях. Примеры заместителей включают заместители, выбранные из вышеуказанной «группы заместителей А». Когда число заместителей равно двум или более, то соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

V предпочтительно представляет собой O.

[0220] Z представляет собой необязательно замещенную C<sub>1-6</sub> алкиленовую группу.

«C<sub>1-6</sub> алкиленовая группа» в «необязательно замещенной C<sub>1-6</sub> алкиленовой группы» необязательно дополнительно имеет 1-5 (предпочтительно 1-3) заместителей в замещаемых положениях. Примеры заместителей включают заместители, выбранные из вышеуказанной «группы заместителей А». Когда число заместителей равно двум или более, то соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

Z предпочтительно представляет собой необязательно замещенную этиленовую группу, более предпочтительно -CH(R<sup>1</sup>)-CH<sub>2</sub>-, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкильную группу.

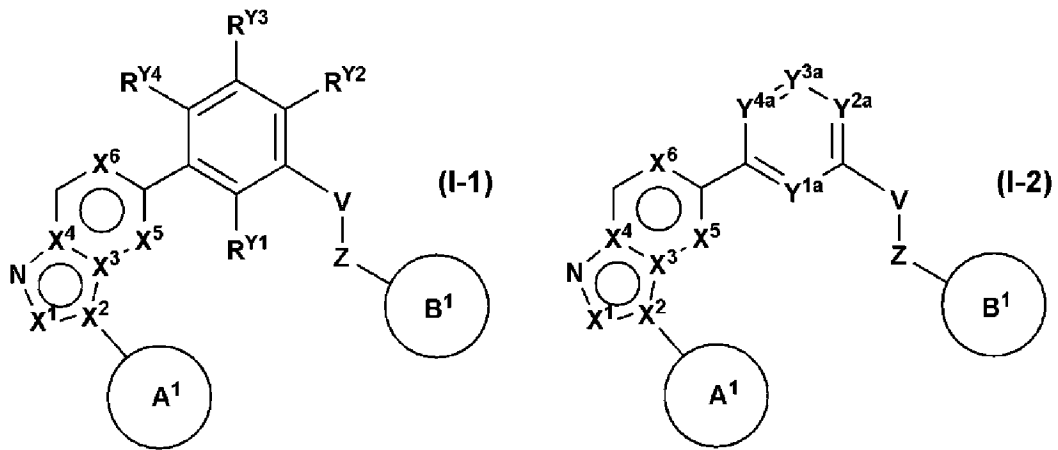
R<sup>1</sup> предпочтительно представляет собой метил.

Z особенно предпочтительно представляет собой -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-.

[0221] Соединение (I) предпочтительно представляет собой соединение (II), более предпочтительно соединение (III).

[0222] Соединение (I) включает соединение, представленное формулами (I-1) и (I-2):

[0223]

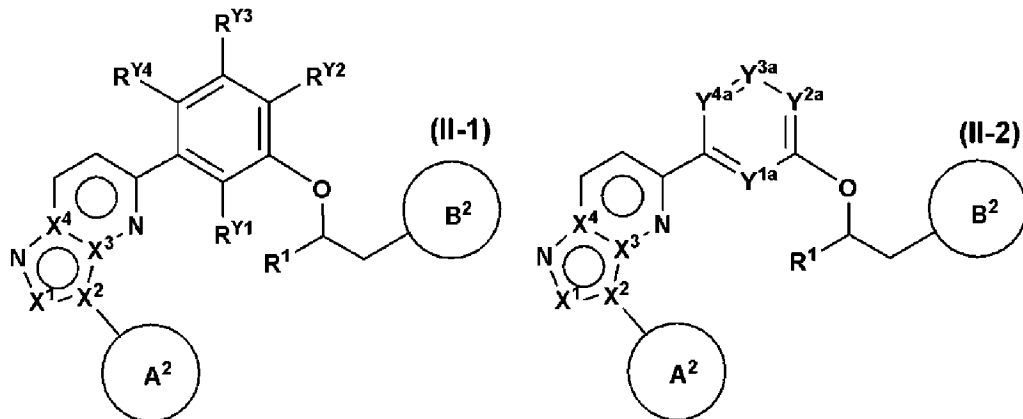


[0224]

где каждый символ имеет значения, определенные выше.

Соединение (II) включает соединение, представленное формулами (II-1) и (II-2):

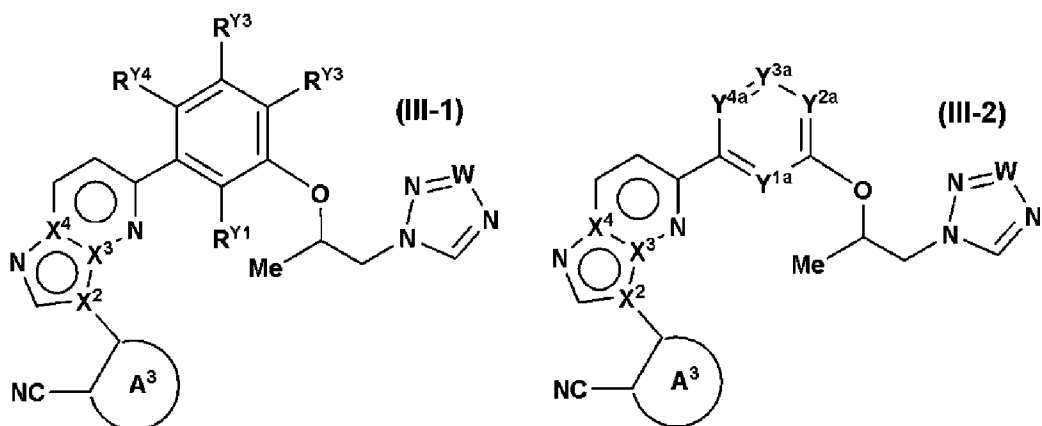
[0225]



[0226] где каждый символ имеет значения, определенные выше.

Соединение (III) включает соединение, представленное формулами (III-1) и (III-2):

[0227]



[0228] где каждый символ имеет значения, определенные выше.

[0229] Предпочтительными соединениями (I)-(III) являются следующие.

[0230] Соединение A

Соединение (II), где:

$X^1$  представляет собой N или  $CR^{X^1}$ , где  $R^{X^1}$  представляет собой атом водорода, атом галогена (например, атом фтора) или  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил);

$X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  каждый независимо представляет собой C или N, и один из  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой N, и два других представляют собой C;

Кольцо  $A^2$  представляет собой:

(1) бензольное кольцо,

необязательно конденсированное с 5-6-членным моноциклическим неароматическим гетероциклом (например, дигидрофураном, пирролином) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой дигидробензофуран, изоиндолин), необязательно замещенным 1-3 заместителями, выбранными из:

(a) оксогруппы, и

(b)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси), и

необязательно дополнительно замещенной 1-5 заместителями, выбранными из:

(a) цианогруппы,

(b) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора, атома брома),

(c) гидроксильной группы,

(d) карбоксильной группы,

(e) формильной группы,

(f) аминогруппы,

(g) карбамоильной группы,

(h)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила, этила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) гидроксильной группы,

(iii)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси),

(iv) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино), и

(v) ди- $C_{1-6}$  алкилсульфинилденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилденамино),

(i)  $C_{2-6}$  алкенильной группы (например, винила),

(j)  $C_{2-6}$  алкинильной группы (например, этинила),

(k)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) цианогруппы,

(iii) карбоксигруппы,

(iv) карбамоильной группы,

(v)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:



(I) C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метоксиэтокси), и  
 (II) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),  
 (vi) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),  
 (vii) N-C<sub>1-6</sub> алкил-N-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),  
 (viii) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила), и  
 (ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) оксогруппы, и  
 (II) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),  
 (l) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),  
 (m) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, этоксикарбонила),  
 (n) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-этиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(o) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(p) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила, N-пропилкарбамоила, N-бутилкарбамоила, N-изобутилкарбамоила, N-изопентилкарбамоила, N-неопентилкарбамоила), необязательно замещенного 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) гидроксильной группы,  
 (ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),  
 (iii) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино, N, N-диэтиламино),  
 (iv) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),  
 (v) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диэтилкарбамоила),

(vi) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклогексила),  
 (vii) C<sub>6-14</sub> арильной группы (например, фенила),  
 (viii) 5- или 6-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы (например, пиридила, имидазолила, триазолила), и

(ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, морфолинила, пирролидинила, пиперидила, 1,1-диоксидотиоморфолинила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) гидроксильной группы,  
 (II) оксогруппы, и

- (Ш)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила),
- (q) ди- $C_{1-6}$  алкилсульфинилденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилденамино),
- (r)  $C_{3-10}$  циклоалкилокси группы (например, циклогексилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
- (i) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолина), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами (например, метилом),
- (s)  $C_{3-10}$  циклоалкилсульфонилкарбамоильной группы (например, циклопропилсульфонилкарбамоила),
- (t)  $C_{6-14}$  арилкарбамоильной группы (например, фенилкарбамоила),
- (u) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолина, пиперазина), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкилкарбонильными группами (например, ацетилом),
- (v) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической оксогруппы (например, пирролидинилокси), необязательно замещенной 1-3 оксогруппами,
- (w) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической карбонильной группы (например, азетидинилкарбонила, пиперидилкарбонила, морфолинилкарбонила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
- (i) гидроксильной группы,
- (ii)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила),
- (iii)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси),
- (iv) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино), и
- (v) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолина),
- (x) 9-14-членной бициклической неароматической гетероциклической карбонильной группы (например, тетрагидроимидазопиразинилкарбонила, тетрагидротриазолопиразинилкарбонила),
- (y) 5- или 6-членной моноциклической ароматической гетероциклической карбамоильной группы (например, пиразолилкарбамоила, пиридилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами (например, метилом),
- (z) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической карбамоильной группы (например, азетидинилкарбамоила, пиперидилкарбамоила, пирролидинилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
- (i) оксогруппы,
- (ii)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила),
- (iii)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы (например, ацетила), и
- (iv)  $C_{7-16}$  аралкильной группы (например, бензила), и
- (aa) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино),

(2) 5- или 6-членный ароматический гетероцикл (например, пиридин (необязательно окисленный), пиримидин, пиридазин, пиазин, пиазол, имидазол, тиофен, тиазол, фуран),  
необязательно конденсированный с 5- или 6-членным моноциклическим ароматическим гетероциклом (например, имидазолом) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой имидазопиридин), и

необязательно дополнительно замещенного 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) цианогруппы,

(b) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(c) карбоксильной группы,

(d) аминогруппы,

(e) карбамоильной группы,

(f) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила, пропила), необязательно замещенного 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) цианогруппы,

(iii) гидроксильной группы,

(iv) карбоксильной группы,

(v) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),

(vi) C<sub>7-16</sub> аралкилоксикарбонильной группы (например, бензилоксикарбонила),

(vii) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-этилкарбамоила, N-пропилкарбамоила), необязательно замещенного 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и

(II) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила), и

(viii) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила),

(g) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii) цианогруппы,

(iii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси), и

(iv) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила),

(h) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(i) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(j) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, пропоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),

(k) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), необязательно замещенной 1-3

атомами галогена (например, атомом фтора),

(I) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), и

(II) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, N, N-диэтиламино),

(m) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкоксикарбониламиногруппы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино), и

(n) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, пирролидинила) или

(3) 5- или 6-членный неароматический гетероцикл (например, дигидропиридин, дигидропиримидин), необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) оксогруппы,

(b) цианогруппы,

(c) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора), и

(d)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(I) атома галогена (например, атома фтора),

(II) цианогруппы, и

(III)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора);

$Y^1$  представляет собой N или CH;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ , где  $R^{Y2}$  представляет собой атом водорода, атом галогена (например, атом фтора, атом хлора) или цианогруппу;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ , где  $R^{Y3}$  представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора);

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ , где  $R^{Y4}$  представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора);

Кольцо  $B^2$  представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно тетразол или триазол (предпочтительно 1,2,4-триазол), каждый из которых предпочтительно связан по его атому азота); и

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу (предпочтительно метил).

[0231] Соединение B

Соединение (III), где:

$X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  каждый независимо представляет собой C или N, и один из  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой N, и два других представляют собой C;

Кольцо  $A^3$  представляет собой:

(1) бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-5 заместителями, выбранными из:

- (a) цианогруппы,
- (b) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),
- (c) гидроксильной группы,
- (d) карбоксигруппы,
- (e) аминогруппы,
- (f) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
  - (i) атома галогена (например, атома фтора), и
  - (ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),
  - (g) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
    - (i) атома галогена (например, атома фтора),
    - (ii) цианогруппы,
    - (iii) карбоксильной группы,
    - (iv) карбамоильной группы,
    - (v) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
      - (I) C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метоксиэтокси), и
      - (II) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),
      - (vi) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),
      - (vii) N-C<sub>1-6</sub> алкил-N-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),
      - (viii) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклобутила), и
      - (ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолина, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
        - (I) оксогруппы, и
        - (II) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),
        - (h) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),
        - (i) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила, этоксикарбонила),
        - (j) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-этиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),
        - (k) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),
        - (l) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы (например, N-метилкарбамоила, N, N-диметилкарбамоила, N-этилкарбамоила), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолином),
        - (m) ди-C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилденаминогруппы (например, N-

диметилсульфинилиденамино),

(n)  $C_{3-10}$  циклоалкилокси группы (например, циклогексилокси), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом), необязательно замещенными 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами (например, метилом),

(o) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклокси группы (например, пирролидинилокси), необязательно замещенной 1-3 оксогруппами,

(p) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклкарбонильной группы (например, азетидинилкарбонила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкокси группами (например, метокси), и

(q) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклиденамино группы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино),

(2) 6-членный ароматический гетероцикл (например, пиридин (необязательно окисленный), пиримидин, пиридазин, пиазин),

необязательно конденсированный с 5- или 6-членным моноциклическим ароматическим гетероциклом (например, имидазолом) (т.е. конденсированное кольцо представляет собой имидазопиридин), и

необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(b) амино группы,

(c)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила, этила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) гидроксильной группы,

(d)  $C_{1-6}$  алкокси группы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора),

(ii)  $C_{1-6}$  алкокси группы (например, метокси), и

(iii) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, оксетанила),

(e)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(f)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы (например, ацетила),

(g) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламино группы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(h) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкоксикарбониламино группы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино), и

(i) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, пирролидинила), или

(3) 6-членный неароматический гетероцикл (например, дигидропиридин,

дигидропиримидин), необязательно дополнительно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из:

(а) оксогруппы, и

(b)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метила), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора);

$Y^1$  представляет собой N или CH;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ , где  $R^{Y2}$  представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора, атом хлора);

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ , где  $R^{Y3}$  представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора);

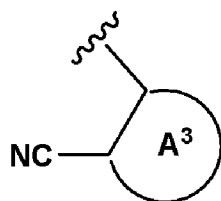
$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ , где  $R^{Y4}$  представляет собой атом водорода или атом галогена (например, атом фтора); и

W представляет собой N или CH;

[0232] Соединение С

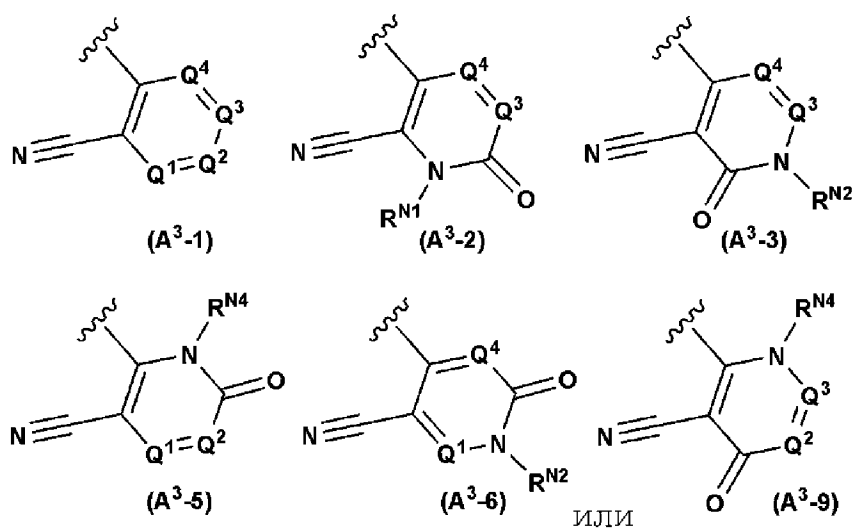
Соединение В, где частичная структура, представленная формулой,

[0233]



[0234] представляет собой частичную структуру, представленную формулой ( $A^3-1$ ), ( $A^3-2$ ), ( $A^3-3$ ), ( $A^3-5$ ), ( $A^3-6$ ) или ( $A^3-9$ );

[0235]



[0236] где:

в формуле ( $A^3-1$ )

$Q^1$  представляет собой N или  $CR^{Q1}$ , где  $R^{Q1}$  представляет собой:

- (a) атом водорода,
- (b) цианогруппу,
- (c) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора),
- (d) гидроксильную группу,
- (e) карбоксильную группу,
- (f) аминогруппу,
- (g) C<sub>1-6</sub> алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из:
  - (i) атома галогена (например, атома фтора), и
  - (ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),
  - (h) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
    - (i) атома галогена (например, атома фтора),
    - (ii) цианогруппы,
    - (iii) карбоксильной группы,
    - (iv) карбамоильной группы,
    - (v) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси, этокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
      - (I) C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метоксиэтокси), и
      - (II) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N, N-диметиламино),
      - (vi) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-ацетиламино),
      - (vii) N-C<sub>1-6</sub> алкил-N-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-метил-N-ацетиламино),
      - (viii) C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы (например, циклобутила), и
      - (ix) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолина, азетидинила, пирролидинила, пиперидила, тетрагидропиранила, оксетанила), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
        - (I) оксогруппы, и
        - (II) C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила),
        - (i) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы (например, ацетила),
        - (j) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонила),
        - (k) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппы (например, N-метиламино, N, N-диметиламино, N-этиламино, N-этил-N-метиламино), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из:
          - (i) атома галогена (например, атома фтора), и
          - (ii) C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы (например, метокси),
          - (l) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппы (например, N-пропаноиламино), необязательно замещенной 1-3 C<sub>1-6</sub> алкоксигруппами (например, метокси),
          - (m) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкоксикарбониламиногруппы (например, N-трет-бутоксикарбониламино, N, N-ди-трет-бутоксикарбониламино),



(n) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы (например, N, N-диметилкарбамоила),

(o) ди- $C_{1-6}$  алкилсульфинилиденаминогруппы (например, N-диметилсульфинилиденамино),

(p)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклопропила),

(q)  $C_{3-10}$  циклоалкилоксигруппы (например, циклогексилокси), необязательно замещенной 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами (например, метилом),

(r) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, азетидинила, пирролидинила),

(s) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклоксигруппы (например, пирролидинилокси), необязательно замещенной 1-3 оксогруппами,

(t) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклкарбонильной группы (например, азетидинилкарбонила), необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкоксигруппами (например, метокси), или

(u) 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклиденаминогруппы (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино);

$Q^2$  представляет собой N (необязательно окисленный) или  $CR^{Q2}$ , где  $R^{Q2}$  представляет собой:

(a) атом водорода,

(b) атом галогена (например, атом фтора), или

(c)  $C_{1-6}$  алкоксигруппу (например, метокси);

$Q^3$  представляет собой N (необязательно окисленный) или  $CR^{Q3}$ , где  $R^{Q3}$  представляет собой:

(a) атом водорода,

(b) цианогруппу,

(c) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора),

(d) карбоксильную группу,

(e)  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил, этил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) атома галогена (например, атома фтора), и

(ii) гидроксильной группы,

(f)  $C_{1-6}$  алкоксигруппу (например, метокси), необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

(g)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу (например, ацетил),

(h)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу (например, этоксикарбонил),

(i) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу (например, N-метиламино, N, N-диметиламино),

(j) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоил (например, N-метилкарбамоил, N-

этилкарбамоил), необязательно замещенный 1-3 3-8-членными моноциклическими неароматическими гетероциклическими группами (например, морфолинилом),

(k) ди- $C_{1-6}$  алкилсульфинилиденаминогруппу (например, N-диметилсульфинилиденамино), или

(l) 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилиденаминогруппу (например, 1-оксидо-тиолан-1-илиденамино); и

$Q^4$  представляет собой N (необязательно окисленный) или  $CR^{Q4}$ , где  $R^{Q4}$  представляет собой:

(a) атом водорода, или

(b) атом галогена (например, атом фтора);

В формуле ( $A^3-2$ ):

$R^{N1}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил),

$Q^3$  представляет собой CH, и

$Q^4$  представляет собой CH;

В формуле ( $A^3-3$ ):

$R^{N2}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил),

$Q^3$  представляет собой CH, и

$Q^4$  представляет собой N или CH;

В формуле ( $A^3-5$ ):

$R^{N4}$  представляет собой атом водорода,

$Q^1$  представляет собой CH, и

$Q^2$  представляет собой CH;

В формуле ( $A^3-6$ ):

$R^{N2}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил),

$Q^1$  представляет собой CH, и

$Q^4$  представляет собой CH; и

В формуле ( $A^3-9$ ):

$R^{N4}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, атомом фтора),

$Q^2$  представляет собой CH, и

$Q^3$  представляет собой CH.

[0237] Соединение D

2-[6-(4-фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил, или фармацевтически приемлемая соль (пример 121);

2-[6-(4-фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил, или фармацевтически приемлемая соль (пример 247);

2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил, или фармацевтически приемлемая соль (пример 271);

2-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил, или фармацевтически приемлемая соль (пример 284);

4-фтор-2-[6-(5-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил, или фармацевтически приемлемая соль (пример 288);

4-метокси-2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил, или фармацевтически приемлемая соль (пример 300);

2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил, или фармацевтически приемлемая соль (пример 321);

4-фтор-2-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил, или фармацевтически приемлемая соль (пример 345);

4-фтор-2-метокси-6-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиазин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил, или фармацевтически приемлемая соль (пример 392);

4-фтор-2-метокси-6-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил, или фармацевтически приемлемая соль (пример 393); и

4-фтор-2-метокси-6-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил, или фармацевтически приемлемая соль (пример 410).

[0238] Конкретные примеры соединения (I) включают соединения из примеров с 1 по 486.

[0239] Когда соединение (I) представляет собой соль, то примеры соли включают соли металлов, соли аммония, соли с органическим основанием, соли с неорганической кислотой, соли с органической кислотой и соли с основной или кислой аминокислотой. Предпочтительные примеры соли металла включают соли щелочных металлов, такие как соли натрия, соли калия и тому подобное; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция, соли магния, соли бария и тому подобное; и соли алюминия. Предпочтительные примеры соли с органическим основанием включают соли с триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколином, 2,6-лутидином, этаноламином, диэтанололамином, триэтанололамином, циклогексиламином, дициклогексиламином, N, N'-дибензилэтилендиамином и тому подобное. Предпочтительные примеры соли с неорганической кислотой включают соли с соляной кислотой, бромистоводородной

кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой и тому подобное. Предпочтительные примеры соли с органической кислотой включают соли с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фталевой кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и тому подобное. Предпочтительные примеры солей с основной аминокислотой включают соли с аргинином, лизином, орнитином и тому подобное. Предпочтительные примеры соли с кислотой аминокислотой включают соли с аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой и тому подобное. Среди них предпочтительной является фармацевтически приемлемая соль. Например, когда соединение имеет кислотную функциональную группу, то примеры соли включают неорганические соли, такие как соли щелочных металлов (например, соли натрия, соли калия и т. д.), соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция, соли магния и т. д.) и тому подобное, соль аммония и т.п., и когда соединение имеет основную функциональную группу, то примеры соли включают соли с неорганической кислотой, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, и соли с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, фталевая кислота, фумаровая кислота, щавелевая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и тому подобное.

Когда соединение (I) содержит изомеры, такие как таутомеры, оптические изомеры, стереоизомеры, позиционные изомеры и вращательные изомеры, то любой из изомеров или их смесь также охватывается соединением по настоящему изобретению. Кроме того, когда соединение (I) содержит оптический изомер, то оптический изомер, отделенный от рацемата, охватывается соединением (I).

Соединение (I) может быть получено в кристаллической форме. Соединение (I) может охватывать либо монокристаллическую форму, либо смесь кристаллов.

Соединение (I) может представлять собой фармацевтически приемлемую сокристаллическую форму или сокристаллическую соль. В рамках настоящего изобретения, сокристалл или сокристаллическая соль означают кристаллическое вещество, состоящее из двух или более уникальных твердых веществ при комнатной температуре, каждое из которых имеет отличительные физические характеристики, такие как структура, температура плавления и теплота плавления, гигроскопичность, растворимость, и стабильность. Сокристалл или сокристаллическая соль могут быть получены в соответствии с известным методом сокристаллизации.

Соединение (I) может представлять собой сольват (например, гидрат) или несольват, и оба они охватываются соединением (I).

Соединения, меченные или замещенные изотопами (например,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$  и т. д.), также охватываются соединением (I). Соединение, меченное или замещенное изотопами, можно использовать, например, в качестве индикатора,

используемого для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (индикатор для ПЭТ), и полагается, что он будет пригоден в области медицинской диагностики и т.п.

[0240] Способ получения соединения по настоящему изобретению поясняется ниже.

[0241] Исходное соединение и используемый реагент, и соединение, полученное на каждой стадии следующего способа получения, каждое может находиться в форме соли, и примеры такой соли включают те, которые аналогичны солям соединения по настоящему изобретению и т.п.

[0242] Когда соединение, полученное на любой стадии, находится в свободной форме, то его можно превратить в целевую соль в соответствии с известным способом. Когда соединение, полученное на любой стадии, представляет собой соль, то его можно превратить в целевую свободную форму или другую соль в соответствии с известным способом.

[0243] Соединение, полученное на любой стадии, можно использовать непосредственно в качестве реакционной смеси или в качестве сырого продукта для последующей реакции. Альтернативно, соединение, полученное на любой стадии, может быть выделено и очищено из реакционной смеси известным способом, например, средствами разделения, такими как концентрирование, кристаллизация, перекристаллизация, перегонка, экстракция растворителем, фракционная перегонка, колоночная хроматография и тому подобное.

[0244] Когда исходное соединение и реагент, используемые на любой стадии, являются коммерчески доступными, то коммерчески доступный продукт также можно использовать непосредственно.

[0245] В реакции на любой стадии, хотя время реакции варьируется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, то обычно оно составляет от 1 мин до 48 ч, предпочтительно от 10 мин до 8 ч, если не указано иное.

[0246] В реакции на любой стадии, хотя температура реакции варьируется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, обычно она составляет от  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $300^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно от  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$ , если не указано иное.

[0247] В реакции на любой стадии, хотя давление варьируется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, обычно оно составляет от 1 до 20 атм, предпочтительно от 1 до 3 атм, если не указано иное.

[0248] Микроволновый синтезатор, такой как Initiator производства Biotage, и тому подобное можно использовать для реакции на любой стадии. Хотя температура реакции варьируется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, обычно она находится в диапазоне от комнатной температуры до  $300^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно от  $50^{\circ}\text{C}$  до  $250^{\circ}\text{C}$ , если не указано иное. Несмотря на то, что время реакции варьируется в зависимости от типа используемого реагента и растворителя, обычно оно составляет от 1 мин до 48 ч, предпочтительно от 1 мин до 8 ч, если не указано иное.

[0249] В реакции на любой стадии реагент используют в количестве от 0,5 экв до 20 экв, предпочтительно от 0,8 экв до 5 экв по отношению к субстрату, если не указано иное.

Когда реагент используют в качестве катализатора, то реагент используют в количестве от 0,001 экв до 1 экв, предпочтительно от 0,01 экв до 0,2 экв по отношению к субстрату. Когда реагент используют в качестве лиганда, то реагент используют в количестве от 0,001 экв до 1 экв, предпочтительно от 0,01 экв до 0,2 экв по отношению к субстрату. Когда реагент используют в качестве растворителя реакции, то реагент используют в количестве, определенном для растворителя.

[0250] Если не указано иное, то реакцию на любой стадии проводят без растворителя или посредством растворения или суспендирования исходного соединения в подходящем растворителе. Примеры растворителя включают растворители, описанные в примерах, и включают следующие растворители.

спирты: метанол, этанол, трет-бутиловый спирт, 2-метоксиэтанол, бензиловый спирт и т.п.;

простые эфиры: диэтиловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан и т.п.;

ароматические углеводороды: хлорбензол, толуол, ксилол и т.п.;

насыщенные углеводороды: циклогексан, гексан и т.п.;

амиды: N, N-диметилформамид, N-метилпирролидон и т.п.;

галогенированные углеводороды: дихлорметан, четыреххлористый углерод и т.п.;

нитрилы: ацетонитрил и т.п.;

сульфоксиды: диметилсульфоксид и т.п.;

ароматические органические основания: пиридин и т.п.;

ангидриды: уксусный ангидрид и т.п.;

органические кислоты: муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота и т.п.;

неорганические кислоты: соляная кислота, серная кислота и т.п.;

сложные эфиры: этилацетат и т.п.;

кетоны: ацетон, метилэтилкетон и т.п.;

вода.

Вышеуказанный растворитель можно использовать в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

[0251] Когда для реакции на любой стадии используют основание, то его примеры включают основания, описанные в примерах, и включают следующие основания:

неорганические основания: гидроксид натрия, гидроксид магния, карбонат натрия, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия и т.п.;

органические основания: триэтиламин, диэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин, N, N-диметиланилин, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, имидазол, пиперидин и тому подобное;

алкоксиды металлов: этоксид натрия, трет-бутоксид калия и т.п.;

гидриды щелочных металлов: гидрид натрия и т.п.;

амиды металлов: амид натрия, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития

и т.п.;

органические соединения лития: н-бутиллитий и т.п.

[0252] Когда для реакции на любой стадии используют кислоту или кислотный катализатор, то их примеры включают те, что описаны в примерах, и включают следующие кислоты и кислотные катализаторы:

неорганические кислоты: соляная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и т.п.;

органические кислоты: уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, п-толуолсульфо кислота, 10-камфорсульфо кислота и т.п.;

кислота Льюиса: комплекс трифторида бора с диэтиловым эфиром, йодид цинка, безводный хлорид алюминия, безводный хлорид цинка, безводный хлорид железа и т.п.

[0253] Если не указано иное, то реакцию на любой стадии проводят способом, известным *per se*, например, способом, описанным в монографиях Jikken Kagaku Kouza, 5th Edition, vol.13-19 (The Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol. 14-15 (The Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1 -Vol.14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989 или тому подобное, или способом, описанным в примерах.

[0254] На любой стадии реакцию защиты или снятия защиты функциональной группы проводят в соответствии со способом, известным *per se*, например, способом, описанным в монографиях «Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed», Wiley-Interscience, Inc., 2007 (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); «Protecting Groups 3rd Ed.» Thieme, 2004 (P.J. Kocienski) или тому подобное, или способом, описанным в примерах.

Примеры защитной группы для гидроксигруппы спирта и тому подобное, и фенольной гидроксигруппы включают защитные группы типа простого эфира, такие как метоксиметилловый эфир, бензиловый эфир, трет-бутилдиметилсилиловый эфир, тетрагидропираниловый эфир и тому подобное; защитные группы типа карбоксилатного сложного эфира, такие как ацетатный эфир и тому подобное; защитные группы типа сульфонатного сложного эфира, такие как метансульфонатный эфир и тому подобное; защитные группы типа карбонатного сложного эфира, такие как трет-бутилкарбонат и тому подобное, и тому подобное.

Примеры защитной группы для карбонильной группы альдегида включают защитные группы ацетального типа, такие как диметилацеталь и тому подобное; циклические защитные группы ацетального типа, такие как 1,3-диоксан и тому подобное, и тому подобное.

Примеры защитной группы для карбонильной группы кетона включают защитные

группы кетального типа, такие как диметилкеталь и тому подобное; циклические защитные группы кетального типа, такие как 1,3-диоксан и тому подобное; защитные группы оксимного типа, такие как O-метилоксим и тому подобное; защитные группы гидразонового типа, такие как N, N-диметилгидразон и тому подобное, и тому подобное.

Примеры защитной группы для карбоксильной группы включают защитные группы сложноэфирного типа, такие как метиловый эфир и тому подобное; защитные группы амидного типа, такие как N, N-диметиламид и тому подобное, и тому подобное.

Примеры защитной группы для тиола включают защитные группы эфирного типа, такие как бензилтиоэфир и тому подобное; защитные группы сложноэфирного типа, такие как тиоацетатный эфир, тиокарбонат, тиокарбамат и тому подобное, и тому подобное.

Примеры защитной группы для аминокруппы и ароматического гетероцикла, такого как имидазол, пиррол, индол и тому подобное, включают защитные группы карбаматного типа, такие как бензилкарбамат и тому подобное; защитные группы амидного типа, такие как ацетамид и тому подобное; защитные группы типа алкиламина, такие как N-трифенилметиламин и тому подобное; защитные группы сульфонамидного типа, такие как метансульфонамид и тому подобное, и тому подобное.

Защитные группы могут быть удалены в соответствии со способом, известным *per se*, например, с использованием способа с применением кислоты, основания, ультрафиолетовых лучей, гидразина, фенилгидразина, N-метилдитиокарбамата натрия, фторида тетрабутиламмония, ацетата палладия, триалкилсилилгалогенида (например, триметилсилилиодида, триметилсилилбромид) и тому подобное, способа восстановления и тому подобное.

[0255] Когда проводят на любой стадии реакцию восстановления, то примеры используемого восстанавливающего агента включают гидриды металлов, такие как алюмогидрид лития, триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия, гидрид диизобутилалюминия (DIBAL-H), борогидрид натрия, триацетоксиборгидрид тетраметиламмония и тому подобное; бораны, такие как комплекс борана и тетрагидрофурана и т.п.; никель Ренея; кобальт Ренея; водород; муравьиная кислота; триэтилсилан и тому подобное. Когда восстанавливают углерод-углеродную двойную или тройную связь, или нитрогруппу, или восстанавливают бензилоксикарбонильную группу, то можно использовать способ с использованием катализатора, такого как палладий на угле, катализатор Линдлара и т.п.

[0256] Когда проводят на любой стадии реакцию окисления, то примеры окислителя для применения включают пероксиды, такие как м-хлорпербензойная кислота (mCPBA), пероксид водорода, трет-бутилгидропероксид и тому подобное; перхлораты, такие как перхлорат тетрабутиламмония и тому подобное; хлораты, такие как хлорат натрия и тому подобное; хлориты, такие как хлорит натрия и тому подобное; периодаты, такие как периодат натрия и тому подобное; реагенты на основе гипервалентного иода, такие как иодозилбензол и тому подобное; реагенты, содержащие марганец, такие как диоксид марганца, перманганат калия и тому подобное; соединения на основе симнца, такие как



тетраацетат свинца и тому подобное; реагенты, содержащие хром, такие как хлорхромат пиридиния (PCC), дихромат пиридиния (PDC), реактив Джонса и тому подобное; галогенсодержащие соединения, такие как N-бромсукцинимид (NBS) и тому подобное; кислород; озон; комплекс триоксид серы-пиридин; тетраоксид осмия; диоксид селена; 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ), оксон и тому подобное.

[0257] Когда проводят на любой стадии радикальную реакцию, то примеры радикального инициатора, который следует использовать, включают азосоединения, такие как азобисизобутиронитрил (AIBN) и тому подобное; водорастворимые радикальные инициаторы, такие как 4-4'-азобис-4-цианопентановая кислота (ACPA) и тому подобное; триэтилбор в присутствии воздуха или кислорода; бензоилпероксид и тому подобное. Примеры используемого радикального реагента включают трибутилстаннан, триметилсилилсилан, 1,1,2,2-тетрафенилдисилан, дифенилсилан, иодид самария и т.п.

[0258] Когда проводят на любой стадии реакцию нуклеофильного замещения, то примеры используемого основания включают органические соединения лития (например, бис(триметилсилил)амид лития), алкоксиды металлов (например, трет-бутоксид калия), гидриды щелочных металлов (например, гидрид натрия), неорганические основания, органические основания и тому подобное.

[0259] Когда проводят на любой стадии реакцию ароматического нуклеофильного замещения, то используют комбинацию нуклеофила (например, гидрокси, амина, имидазола и т. д.) и основания (например, органического основания и т. д.) или комбинацию нуклеофила и кислоты (например, органической кислоты и т. д.) в качестве реагента.

[0260] Когда проводят на любой стадии реакцию нуклеофильного присоединения с карбоанионом, реакцию нуклеофильного 1,4-присоединения (реакцию присоединения Михаэля) с карбоанионом или реакцию нуклеофильного замещения карбоанионом, то примеры основания, используемого для получения карбоаниона, включают органические соединения лития, алкоксиды металлов, неорганические основания, органические основания и т.п.

[0261] Когда проводят на любой стадии реакцию Гриньяра, то примеры используемого реагента Гриньяра включают арилмагнийгалогениды, такие как фенилмагнийбромид и тому подобное; и алкилмагнийгалогениды, такие как метилмагнийбромид и тому подобное. Реактив Гриньяра может быть получен известным способом, например, взаимодействием алкилгалогенида или арилгалогенида с металлическим магнием в эфире или тетрагидрофуране, используемом в качестве растворителя.

[0262] Когда проводят на любой стадии реакцию азидирования спирта, алкилгалогенида или сульфоната, то примеры азидирующего агента, который следует использовать, включают дифенилфосфорилазид (DPPA), триметилсилилазид, азид натрия и тому подобное. Например, для реакции азидирования спирта применяют способ с использованием дифенилфосфорилазида и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), способ с использованием триметилсилилазида и кислоты Льюиса и т.п.

[0263] Когда проводят на любой стадии реакцию восстановительного аминирования, то примеры используемого восстанавливающего агента включают триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия, комплекс боран-2-метилпиридин, водород, муравьиную кислоту и т.п. Когда субстрат представляет собой соединение амина, то примеры используемого карбонильного соединения включают параформальдегид, альдегиды, такие как ацетальдегид и тому подобное, и кетоны, такие как циклогексанон и тому подобное. Когда субстрат представляет собой карбонильное соединение, то примеры используемого амина включают аммиак, первичные амины, такие как метиламин и тому подобное; вторичные амины, такие как диметиламин и тому подобное, и тому подобное.

[0264] Когда проводят на любой стадии реакцию Мицунобу, то в качестве реагента используют комбинацию азодикарбоксилата (например, диэтилазодикарбоксилата (DEAD), диизопропилазодикарбоксилата (DIAD) и тому подобное) трифенилфосфин или фосфорановый реагент (например, цианометилентрибутилфосфоран (реагент Цунода).

[0265] Когда проводят на любой стадии реакцию этерификации, реакцию амидирования или реакцию образования мочевины, то примеры используемого реагента включают ацилгалогениды, такие как хлорангидриды кислот, бромангидриды кислот и тому подобное; активированные карбоновые кислоты, такие как ангидриды, активированные сложные эфиры, сульфаты и тому подобное. Примеры активирующего агента карбоновой кислоты включают карбодиимидные конденсирующие агенты, такие как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (WSCD) и тому подобное; триазиновые конденсирующие агенты, такие как n-гидрат 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина хлорида (DMT-MM) и тому подобное; карбонатные конденсирующие агенты, такие как 1,1-карбонилдиимидазол (CDI) и тому подобное; дифенилфосфорилазид (DPPA); соль бензотриазол-1-илокситрисдиметиламинофосфония (реагент BOP); иодид 2-хлор-1-метилпиридиния (реактив Мукаямы); тионилхлорид; низшие алкилгалогенформиаты, такие как этилхлорформиат и тому подобное; O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU); серная кислота; их комбинации и тому подобное. Когда используют карбодиимидный конденсирующий агент, то в реакционную систему можно добавить такие добавки, как 1-гидроксibenзотриазол (HOBT), N-гидроксисукцинимид (HOSu), диметиламинопиридин (DMAP) и тому подобное.

[0266] Когда проводят на любой стадии реакцию сочетания, то примеры используемого металлического катализатора включают соединения палладия, такие как ацетат палладия (II), тетраakis (трифенилфосфин)палладий (0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II), трис(добензилиденацетон)дипалладий(0), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II), (три-трет-бутилфосфин)палладий (0) и тому подобное; соединения никеля, такие как тетраakis(трифенилфосфин)никель(0) и тому подобное; соединения родия, такие как трис(трифенилфосфин)родия(III) хлорид и тому подобное; соединения кобальта; соединения меди, такие как оксид меди, иодид меди(I),

диацетат меди(II) и тому подобное; соединения платины и тому подобное. Кроме того, в реакционную систему можно добавить основание, и его примеры включают органические основания (например, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, N, N'-диизопропилэтиламин), неорганические основания и тому подобное. Кроме того, в реакционную систему можно добавить лиганд, и его примеры включают органические амины, такие как N, N'-диметилэтилендиамин, N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамин, 2,2-бипиридил и тому подобное; фосфорорганические соединения, такие как трифенилфосфин, три-трет-бутилфосфин, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин, cataCXium® А (ди(1-адамантил)-n-бутилфосфин) и тому подобное; и тому подобное.

[0267] Когда проводят на любой стадии реакцию тиокарбонилирования, то в качестве тиокарбонилирующего агента обычно используют пентасульфид фосфора. Альтернативно, вместо пентасульфида фосфора также можно использовать реагент, имеющий структуру 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида (например, 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид дисульфид (реагент Лавессона) и т. д.).

[0268] Когда проводят на любой стадии реакцию галогенирования гидроксильной группы, то примеры галогенирующего агента, который следует использовать, включают галогеноводородные кислоты и галогенангидриды неорганических кислот, в частности, соляную кислоту, тионилхлорид, оксихлорид фосфора и тому подобное для хлорирования, 48% бромистоводородную кислоту и тому подобное для бромирования. Кроме того, может быть использован способ получения алкилгалогенида взаимодействием спирта с трифенилфосфином и четыреххлористым углеродом или четырехбромистым углеродом или т.п. В качестве альтернативы также можно использовать двустадийный способ получения алкилгалогенида, включающий превращение спирта в соответствующий сульфонат с последующим взаимодействием сульфоната с бромидом лития, хлоридом лития или иодидом натрия.

[0269] Когда проводят на любой стадии реакцию этерификации сульфоната, то примеры используемого сульфирующего агента включают метансульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид, ангидрид метансульфонокислоты, ангидрид п-толуолсульфонокислоты и т.п.

[0270] Когда проводят на любой стадии реакцию гидролиза, то в качестве реагента используют кислоту или основание. Для реакции кислотного гидролиза трет-бутилового эфира можно добавить муравьиную кислоту, триэтилсилан и тому подобное для восстановительной ловушки трет-бутилового катиона, который образуется в качестве побочного продукта.

[0271] Когда проводят на любой стадии реакцию дегидратации, то примеры используемого дегидратирующего агента включают серную кислоту, пентаоксид дифосфора, оксихлорид фосфора, N, N'-дициклогексилкарбодиимид, оксид алюминия, полифосфорную кислоту и тому подобное.

[0272] Когда проводят на любой стадии реакцию цианирования, то примеры используемого металлического катализатора включают соединения палладия, такие как хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II), ацетат палладия(II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), хлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II), (три-трет-бутилфосфин)палладий(0) и тому подобное; соединения никеля, такие как тетраakis(трифенилфосфин)никель(0) и тому подобное; соединения родия, такие как хлорид трис(трифенилфосфин)родия(III) и тому подобное; соединения кобальта; соединения меди, такие как оксид меди, иодид меди(I), диацетат меди(II) и тому подобное; соединения платины и тому подобное. Примеры используемого цианосоединения включают гексацианоферрата(II) калия тригидрат, цианид меди(I), цианид цинка, цианид калия, цианид натрия и т.п. Кроме того, в реакционную систему можно добавить основание, и его примеры включают органические основания, неорганические основания и тому подобное. Кроме того, в реакционную систему можно добавить лиганд, и его примеры включают органические амины, такие как N, N'-диметилэтилендиамин, N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамин, 2,2-бипиридил и тому подобное; фосфорорганические соединения, такие как 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, трифенилфосфин, три-трет-бутилфосфин, трициклогексилфосфин, BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил) и тому подобное; и тому подобное.

[0273] Когда проводят на любой стадии реакцию нитрования, то примеры используемого нитрующего агента включают минеральные кислоты, такие как смешанная кислота, азотная кислота и т.п.; нитраты, такие как нитрат калия, нитрат натрия, нитрат тетраметиламмония, нитрат серебра и т.п.

[0274] Когда проводят на любой стадии реакцию O-алкилирования или реакцию N-алкилирования, то в качестве реагента используют комбинацию алкилирующего агента (например, алкилгалогенида, сложного алкилсульфонового эфира и т. д.) и основания (например, органического основания, неорганического основания, гидриды щелочных металлов и т. д.).

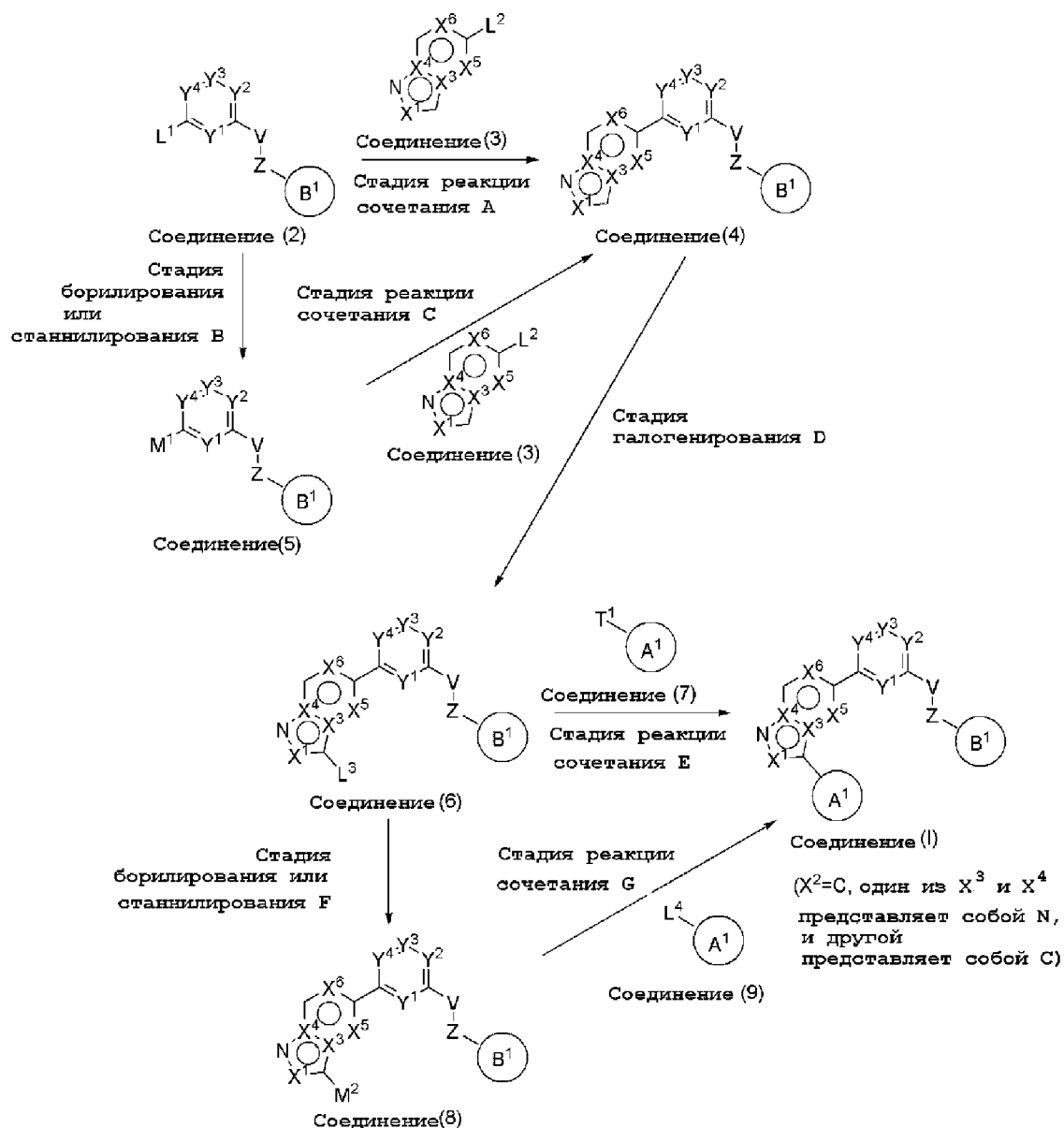
[0275] Соединение (I) по настоящему изобретению может быть получено способами, которые поясняются ниже.

A<sup>1</sup>, B<sup>1</sup>, V, X<sup>1</sup>-X<sup>6</sup>, Y<sup>1</sup>-Y<sup>4</sup> и Z на следующих схемах реакций имеют значения, определенные выше.

[0276] Соединение (I), где X<sup>2</sup> представляет собой C, один из X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляет собой N, и другой представляет собой C, может быть получено из соединения (2) в соответствии со способом, показанным на схеме реакций 1-1.

Схема реакций 1-1

[0277]



[0278] где L<sup>1</sup>-L<sup>4</sup> каждый независимо представляет собой уходящую группу, M<sup>1</sup> и M<sup>2</sup> каждый независимо представляет собой группу металла, T<sup>1</sup> представляет собой уходящую группу или группу металла, и другие символы имеют значения, определенные выше.

[0279] Примеры «уходящей группы» для L<sup>1</sup>-L<sup>4</sup> и T<sup>1</sup> включают атом галогена (например, атом фтора, атом хлора, атом брома, атом йода и т.д.), необязательно галогенированную C<sub>1-6</sub> алкилсульфонилоксигруппу (например, метансульфонилокси, этансульфонилокси, трифторметансульфонилокси и т.д.), необязательно замещенную C<sub>6-14</sub> арилсульфонилоксигруппу [например, C<sub>6-14</sub> арилсульфонилоксигруппу, необязательно содержащую 1-3 заместителя, выбранных из C<sub>1-6</sub> алкильной группы (например, метила и т.д.)], необязательно галогенированную C<sub>1-6</sub> алкилсульфидную группу, необязательно замещенную C<sub>6-14</sub> арилсульфидную группу, C<sub>1-6</sub> алкоксигруппу (например, метокси и т.д.), нитрогруппу, м-нитробензолсульфонилокси и нафтилсульфонилокси и тому подобное.

Примеры «группы металла» для M<sup>1</sup>, M<sup>2</sup> и T<sup>1</sup> включают группу бороновой кислоты (-B(OH)<sub>2</sub>) или группу эфира бороновой кислоты (-B(OR)<sub>2</sub>); R представляет собой C<sub>1-6</sub>

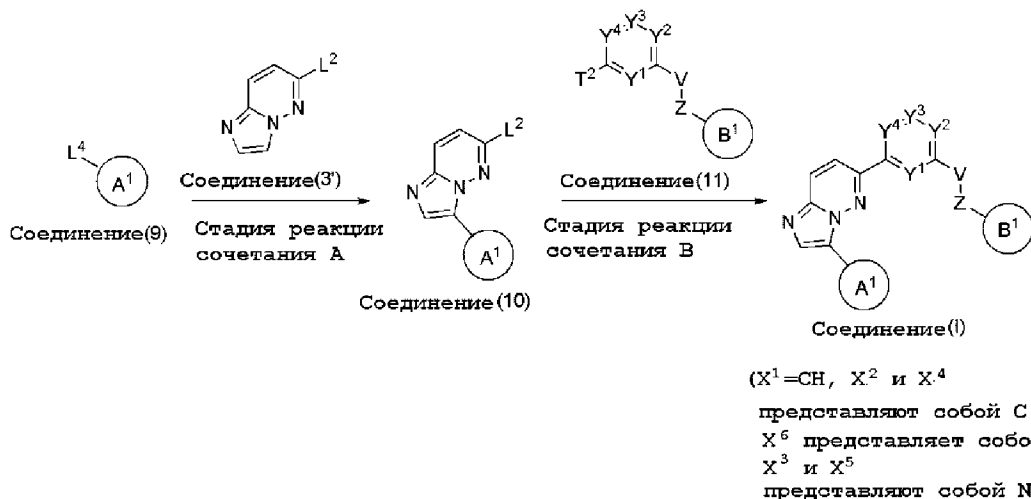
алкильную группу) или его циклическую группу (например, 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил и т.д.) или триалкилстаннильную группу и тому подобное.

Соединения (2), (3), (7) и (9) могут быть коммерчески доступными продуктами или могут быть получены известным способом.

[0280] Соединение (I), где  $X^1$  представляет собой СН,  $X^2$  и  $X^4$  представляют собой С,  $X^6$  представляет собой СН, и  $X^3$  и  $X^5$  представляют собой N, также может быть получено из соединения (9) в соответствии со способом, показанным на схеме реакций 1-2.

Схема реакций 1-2

[0281]



[0282] где  $T^2$  представляет собой уходящую группу или группу металла, и другие символы имеют значения, определенные выше.

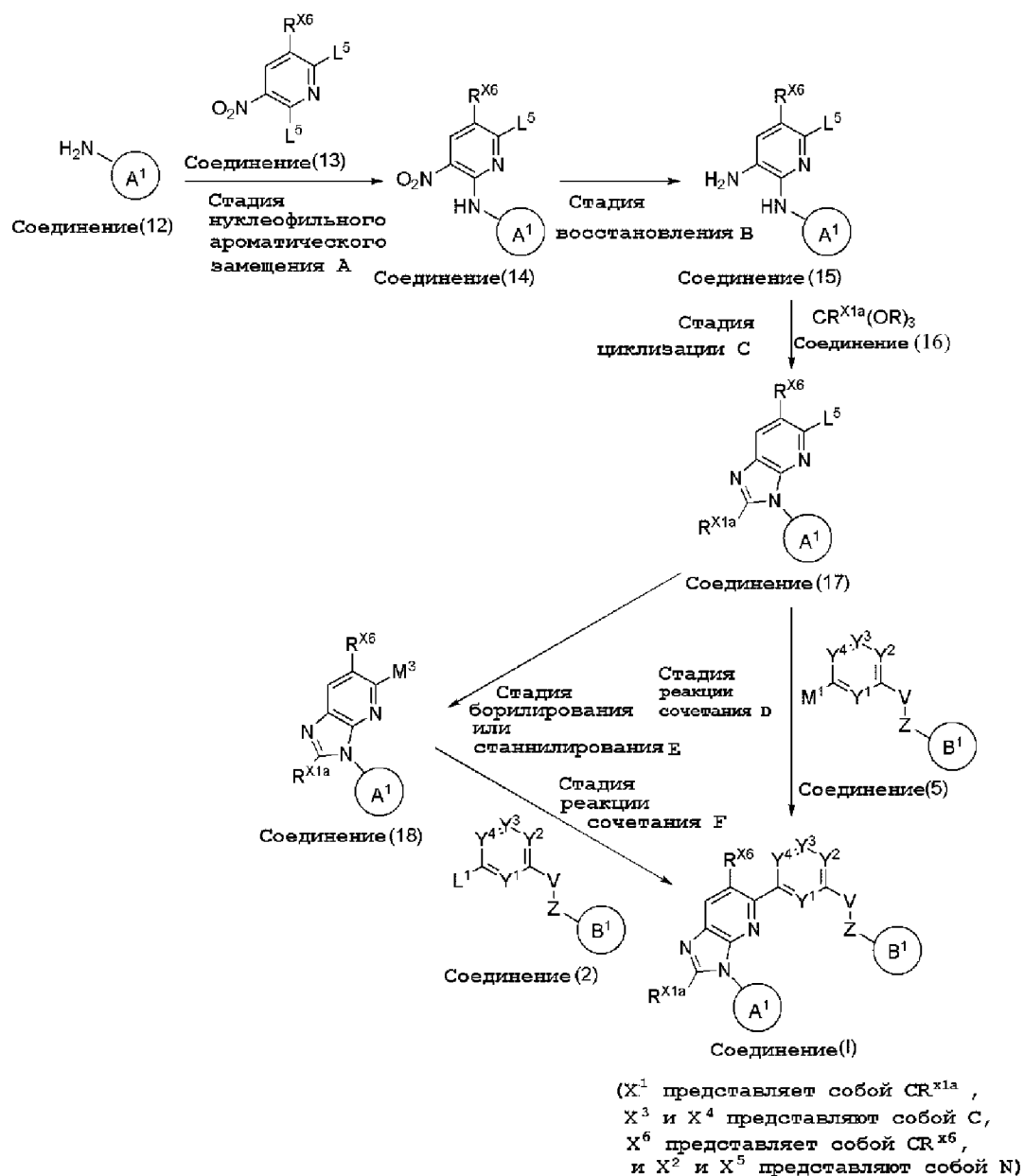
[0283] Примеры «уходящей группы» для  $T^2$  включают группы, приведенные в качестве примера «уходящей группы» для  $T^1$ .

Примеры «группы металла» для  $T^2$  включают группы, приведенные в качестве примера «группы металла» для  $T^1$ .

Соединения (3'), (9) и (11) могут быть коммерчески доступными продуктами или могут быть получены известным способом.

[0284] Соединение (I), где  $X^1$  представляет собой  $\text{CR}^{X^{1a}}$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляют собой С, и  $X^6$  представляет собой  $\text{CR}^{X^6}$ , и  $X^2$  и  $X^5$  представляют собой N, может быть получено из соединения (12) в соответствии со способом, показанным на схеме реакций 1-3.

Схема реакций 1-3



[0285] где  $L^5$  представляет собой уходящую группу,  $M^3$  представляет собой группу металла,  $R^{X^{1a}}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-2}$  алкильную группу,  $R$  представляет собой  $C_{1-2}$  алкильную группу, и другие символы имеют значения, определенные выше.

[0286] Примеры «уходящей группы» для  $L^5$  включают группы, приведенные в качестве примера «уходящей группы» для  $L^1-L^4$ .

Примеры «группы металла» для  $M^3$  включают группы, приведенные в качестве примера «группы металла» для  $M^1$  и  $M^2$ .

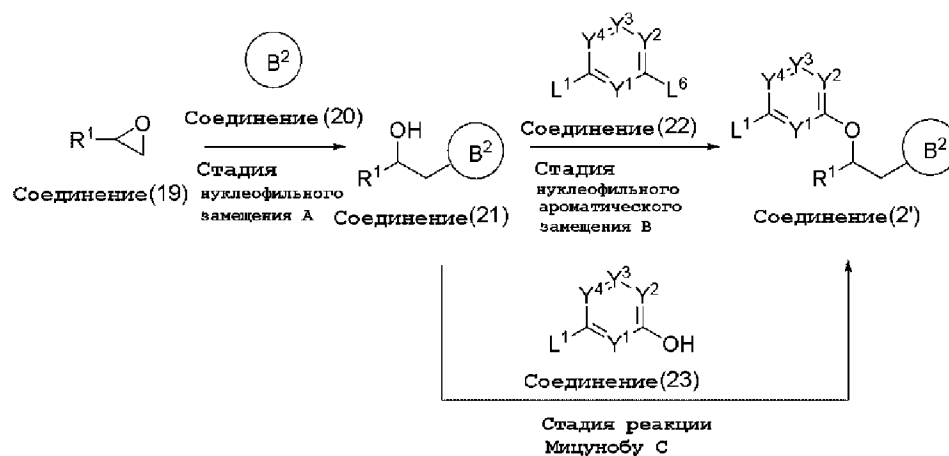
Соединения (2), (12), (13) и (16) могут быть коммерчески доступными продуктами или могут быть получены в соответствии со способом, известным per se. Соединение (5) может быть получено по схеме реакций 1-1.

[0287] Соединение (2'), которое представляет собой соединение (2), в котором -V-Z-кольцо  $B^1$  представляет собой -O-CH( $R^1$ )-CH<sub>2</sub>-кольцо  $B^2$ , может быть получено из соединения (19) в соответствии со способом, показанным на схеме реакций 2-1 или

аналогичным способом, известным per se (WO 2018/183112 A1 и WO 2020/068854 A1).

Схема реакций 2-1

[0288]



[0289] где L<sup>6</sup> представляет собой уходящую группу, и другие символы имеют значения, определенные выше.

[0290] Примеры «уходящей группы» для L<sup>6</sup> включают группы, приведенные в качестве примера «уходящей группы» для L<sup>1</sup>-L<sup>4</sup>.

Соединения (19), (20), (22) и (23) могут быть коммерчески доступными продуктами или могут быть получены известным способом.

[0291] Исходное соединение и/или промежуточное соединение для получения соединения (I) может образовывать соль. Несмотря на то, что соль особым образом не ограничивается при условии, что реакция может быть осуществлена, ее примеры включают соли, аналогичные солям, необязательно образованным соединением (I) и тому подобное, и тому подобное.

В отношении конфигурационных изомеров (E-, Z-форм) соединения (I), то их можно выделить и очистить, когда имеет место изомеризация, например, в соответствии с обычными способами разделения, такими как экстракция, перекристаллизация, перегонка, хроматография и тому подобное, с получением чистого соединения. Кроме того, соответствующий чистый изомер также можно получить изомеризацией двойной связи с использованием нагревания, кислотного катализатора, комплекса переходного металла, металлического катализатора, радикального катализатора, облучения светом, сильноосновного катализатора и тому подобное, в соответствии со способом, описанным в монографии Shin Jikken Kagaku Kouza 14 (The Chemical Society of Japan ed.), pages 251 to 253, 4th Edition Jikken Kagaku Kouza 19 (The Chemical Society of Japan ed.), pages 273 to 274, или аналогичным ему способом.

[0292] Соединение (I) содержит стереоизомер в зависимости от типа заместителя, и каждый стереоизомер и их смесь охватываются настоящим изобретением.

Соединение (I) может представлять собой гидрат или негидрат.

Если желательно, то соединение (I) можно синтезировать проведением реакции снятия защиты, реакции ацилирования, реакции алкилирования, реакции гидрирования,



реакции окисления, реакции восстановления, реакции удлинения углеродной цепи, реакции галогенирования, реакции обмена заместителей, реакции сочетания, восстановительного аминирования, реакции нуклеофильного присоединения карбоаниона, реактив Гриньяра, и реакции деоксофторирования по отдельности или в двух или более из них в комбинации.

Когда целевой продукт получают в свободной форме с использованием вышеуказанной реакции, то его можно превратить в соль в соответствии с обычным способом, или когда целевой продукт получают в виде соли, то его можно превратить в свободную форму или другую соль в соответствии с обычным способом. Полученное таким образом соединение (I) также может быть выделено и очищено из реакционной смеси известными способами, такими как фазовый перенос, концентрирование, экстракция растворителем, перегонка, кристаллизация, перекристаллизация, хроматография и тому подобное.

Когда соединение (I) содержит конфигурационный изомер, диастереомер, конформер и тому подобное, то каждый из них может быть выделен в соответствии с вышеуказанными способами разделения и очистки, если это необходимо. Кроме того, когда соединение (I) является рацемическим, то d-форма и l-форма могут быть выделены в соответствии с обычным оптическим разделением.

[0293] Полученное таким образом соединение (I), другие промежуточные продукты его реакции и его исходные соединения могут быть выделены и очищены из реакционной смеси в соответствии с известным способом, например, экстракцией, концентрированием, нейтрализацией, фильтрованием, перегонкой, перекристаллизацией, колоночной хроматографией, тонкослойной хроматографией, препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративной ВЭЖХ), препаративной жидкостной хроматографией среднего давления (препаративная ЖХ среднего давления) и тому подобное.

[0294] Соль соединения (I) может быть получена известным способом. Например, когда соединение (I) является основным соединением, то его можно получить добавлением неорганической кислоты или органической кислоты, или когда соединение (I) представляет собой кислотное соединение, то добавлением органического основания или неорганического основания.

Когда соединение (I) содержит оптический изомер, то каждый оптический изомер и их смесь включаются в объем настоящего изобретения, и эти изомеры могут быть подвергнуты оптическому разделению или могут быть получены, соответственно, в соответствии со способом известным per se, при желании.

Когда соединение (I) содержит конфигурационный изомер, диастереомер, конформер и т.п., то каждый из них может быть выделен в соответствии с вышеуказанными способами разделения и очистки, если это необходимо. Кроме того, когда соединение (I) является рацемическим, то S-форма и R-форма могут быть выделены в соответствии с обычным оптическим разделением.

Когда соединение (I) содержит стереоизомер, то каждый изомер и их смесь

охватываются настоящим изобретением.

[0295] Соединение (I) может представлять собой пролекарство. Пролекарство соединения (I) означает соединение, которое превращается в соединение (I) в реакции под действием фермента, желудочной кислоты и т. д. в физиологических условиях в живом организме, т. е. соединение, которое превращается в соединение (I) в результате окисления, восстановления, гидролиза и т.д. по действием фермента; соединение, которое превращается в соединение (I) в результате гидролиза и т.д. под действием желудочной кислоты и т.д.

[0296] Пролекарство соединения (I) может представлять собой соединение, полученное посредством подвергания аминогруппы в соединении (I) ацилированию, алкилированию или фосфорилированию (например, соединение, полученное подверганием аминогруппы в соединении (I) эйкозаноилированию, аланилированию, пентиламинокарбонилированию, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метоксикарбонилированию, тетрагидрофуранилированию, пирролидилметилованию, пивалоилоксиметилованию или трет-бутилированию и т.д.); соединение, полученное подверганием гидроксильной группы в соединении (I) ацилированию, алкилированию, фосфорилированию или борированию (например, соединение, полученное подверганием гидроксильной группы в соединении (I) ацетилованию, пальмитоилированию, пропаноилированию, пивалоилированию, сукцинилованию, фумарилованию, аланилированию или диметиламинометилкарбонилированию и т.д.); соединение, полученное подверганием карбоксильной группы в соединении (I) этерификации или амидированию (например, соединение, полученное подверганием карбоксильной группы в соединении (I) этилэтерификации, фенилэтерификации, карбоксиметилэтерификации, диметиламинометилэтерификации, пивалоилоксиметилэтерификации, этоксикарбонилэтилэтерификации, фталидилэтерификации, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метилэтерификации, циклогексилоксикарбонилэтилэтерификации или метиламидированию и т.п.) и тому подобное. Любое из этих соединений может быть получено из соединения (I) известным способом. Пролекарство соединения (I) может представлять собой соединение, которое превращается в соединение (I) в физиологических условиях, как описано в монографии *Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecule Design*, 163-198, Hirokawa Shoten (1990).

[0297] Соединение (I) или его пролекарство (сокращенно соединение по настоящему изобретению) обладает превосходной кинетикой *in vivo* (например, периодом полувыведения лекарственного средства из плазмы, внутримозговой переносимостью, метаболической стабильностью), проявляет низкую токсичность (например, обладает более высоким качеством лекарственного средства с точки зрения токсичности для печени/гепатотоксичности, острой токсичности, хронической токсичности, генетической токсичности, репродуктивной токсичности, кардиотоксичности, цитотоксичности, лекарственного взаимодействия, канцерогенности и т. д.; особенно в отношении токсичности для печени/гепатотоксичности). Соединение по настоящему изобретению

непосредственно используется в качестве лекарственного средства или фармацевтической композиции, смешанной с фармацевтически приемлемым носителем или тому подобное, для безопасного перорального или парентерального введения млекопитающим (например, людям, обезьянам, коровам, лошадям, свиньям, мышам, крысам, хомякам, кроликам, кошкам, собакам, овцам и козам). Примеры «парентерального» введения включают внутривенное, внутримышечное, подкожное, внутриорганное, интраназальное, внутрикожное, инстилляционное, интрацеребральное, ректальное, интравагинальное, внутрибрюшинное и интратуморальное введение, введение вблизи опухоли и т. д. и прямое введение в очаг поражения.

[0298] Поскольку соединение по настоящему изобретению обладает превосходным ингибиторным действием в отношении СаМКП, то ожидается, что оно будет пригодным для профилактики или лечения, например, заболеваний сердца (гипертрофии сердца, острой сердечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности, в том числе застойной сердечной недостаточности, кардиомиопатии, стенокардии, миокардита, предсердно-желудочковой аритмии, тахикардии, инфаркта миокарда и т.д.), ишемии миокарда, венозной недостаточности, постинфарктного перехода в сердечную недостаточность, артериальной гипертензии, легочного сердца, артериосклероза, включая атеросклероз (аневризмы, склероза коронарных артерий, склероза церебральных артерий, склероза периферических артерий и т.п.), утолщения сосудов, утолщения/окклюзии сосудов и органических повреждений после процедурных вмешательства (чрескожной коронарной ангиопластики, стентирования, коронароангиоскопии, внутрисосудистого ультразвукового исследования, коронарной тромболитической терапии и т.п.), реокклюзии/рестеноза сосудов после операции шунтирования, кардиальной гипофункции после операции искусственного сердца и легких, болезней органов дыхания (холодового синдрома, пневмонии, астмы, легочной гипертензии, легочного тромба/легочной эмболии и т.п.), заболеваний костей (неметаболических заболеваний костей, таких как перелом костей, рефрактура, пороки развития костей/деформирующий спондилез, остеосаркома, миелома, дизостоз и сколиоз, дефект кости, остеопороз, остеомалация, рахит, фиброзный остит, почечная остеодистрофия, костная болезнь Педжета, миелит с ригидностью, хронический ревматоидный артрит, гонартроз и деструкция суставной ткани при сходных с ними заболеваниях и т.п.), воспалительных заболеваний (диабетических осложнений, таких как ретинопатия, нефропатия, поражение нервов, макроангиопатия и т.д.); артрита, такого как хронический ревматоидный артрит, остеоартрит, ревматоидный миелит, периостит и т.д.; воспаления после операции/травмы; уменьшения отечности; фарингита; цистита; пневмонии; атопического дерматита; воспалительных заболеваний кишечника, таких как болезнь Крона, язвенный колит и т.д.; менингита; воспалительных заболеваний глаз; воспалительных заболеваний легких, таких как пневмония, силикоз, саркоидоз легких, туберкулез легких и тому подобное, и тому подобное), аллергических заболеваний (аллергического ринита, конъюнктивита, желудочно-кишечной аллергии, пыльцевой аллергии, анафилаксии и т.д.), лекарственной зависимости, нейродегенеративных

заболеваний (болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, СПИД-энцефалопатии и т.п.), поражений центральной нервной системы (расстройств, таких как кровоизлияние в мозг и инфаркт головного мозга и их последствия и осложнения, черепно-мозговая травма, повреждение позвоночника, отек головного мозга, сенсорная дисфункция, сенсорная аномалия, вегетативная дисфункция, нарушение вегетативной функции, рассеянный склероз и т.п.), деменции, нарушения памяти, нарушения сознания, амнезии, симптомов тревожности, нервной симптоматики, неприятного состояния, психических расстройств (депрессии, эпилепсии, алкогольной зависимости и т.п.), ишемического нарушения периферического кровообращения, тромбоза глубоких вен, окклюзионного нарушения периферического кровообращения, облитерирующего артериосклероза (АСО), облитерирующего тромбангиита, сахарного диабета (диабета 1 типа, 2 типа, диабета беременных и т.д.), диабетических осложнений (поражения нервов, нефропатии, ретинопатии, катаракты, макроангиопатии, остеопении, диабетической гиперосмолярной комы, инфекционных заболеваний, диабетической гангрены, ксеростомии, ухудшения слуха, нарушения мозгового кровообращения, нарушения периферического кровообращения и т.д.), недержания мочи, метаболических/алиментарных нарушений (ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, нарушения толерантности к глюкозе, гиперурикемии, гиперкалиемии, гипернатриемии и т.д.), метаболического синдрома, синдрома висцерального ожирения, мужской или женской половой дисфункции и тому подобное, и

для профилактики или лечения дисгевзии, нарушения обоняния, аномального циркадного ритма артериального давления, нарушений мозгового кровообращения (бессимптомного нарушения мозгового кровообращения, транзиторной ишемической церебральной атаки, инсульта, цереброваскулярной деменции, гипертонической энцефалопатии, инфаркта головного мозга и т.д.), отека головного мозга, нарушения мозгового кровообращения, рецидива и последствий цереброваскулярных заболеваний (неврологической симптоматики, психических симптомов, субъективных симптомов, нарушения повседневной жизнедеятельности и т.д.), заболеваний почек (нефрита, гломерулонефрита, гломерулосклероза, почечной недостаточности, тромботической микроангиопатии, диабетической нефропатии, нефротического синдрома, гипертонического нефросклероза, осложнений после диализа, поражения органов, включая нефропатию при облучении и т.д.), эритроцитоза/гипертензии/повреждения органов/утолщения сосудов после трансплантации, отторжения после трансплантации, глазных болезней (глаукомы, окулярной гипертензии и т.д.), тромбоза, полиорганной недостаточности, эндотелиальной дисфункции, шума в ушах при гипертензии, других заболеваний кровообращения (ишемического нарушения мозгового кровообращения, болезни Рейно, болезни Бюргера и т.д.), хронических облитерирующих заболеваний легких, интерстициальной пневмонии, казеозной пневмонии, заболеваний соединительной ткани (например, системной красной волчанки, склеродермии, полиартериита и т.д.),

заболеваний печени (гепатита и цирроза, в том числе хронических форм и т.д.), портальной гипертензии, болезней пищеварительной системы (гастрита, язвы желудка, рака желудка, расстройств после операций на желудке, нарушения пищеварения, язвы пищевода, панкреатита, полипа толстой кишки, желчнокаменной болезни, геморроидальной болезни, разрыва варикозно расширенных вен пищевода и желудка и т.д.), гематологических/гематопоэтических болезней (эритроцитоза, сосудистой пурпуры, аутоиммунной гемолитической анемии, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, множественного миелома и т.д.), солидной опухоли, опухолей (злокачественной меланомы, злокачественной лимфомы, рака органов пищеварительной системы (например, желудка, кишечника и т.д.), онкологических заболеваний и связанной с ними кахексии, метастазов при раке, эндокринных заболеваний (болезни Аддисона, синдрома Кушинга, феохромоцитомы, первичного альдостеронизма и т.д.), болезни Крейтцфельда-Якоба, урологических/половых заболеваний у мужчин (цистита, гиперплазии предстательной железы, рака предстательной железы, венерических заболеваний и т.п.), гинекологических заболеваний (климактерических расстройств, токсикоза беременных, эндометриоза, миомы матки, заболеваний яичников, заболеваний молочной железы, венерических заболеваний и т.п.), заболеваний, вызванных экологическими/профессиональными факторами (например, радиационного поражения, поражения ультрафиолетовым/инфракрасным/лазерным лучом, высотной болезни и т.д.), инфекционных заболеваний (вирусных инфекционных заболеваний, например, вызванных цитомегаловирусом, вирусом гриппа и герпеса, инфекционных заболеваний, вызываемых риккетсиями, бактериальных инфекционных заболеваний и т.д.), токсемии (септицемии, септического шока, эндотоксического шока, септицемии, вызванной грамотрицательными бактериями, синдрома токсического шока и т.д.), болезней уха, носа и горла (болезни Меньера, шума в ушах, дисгевзии, головокружения, нарушения равновесия, расстройства глотания и т.д.), кожных болезней (келоида, гемангиомы, псориаза и т.д.), диализной гипотензии, тяжелой миастении, системных заболеваний, таких как синдром хронической усталости и тому подобное, особенно заболеваний сердца (особенно катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, послеоперационной фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, фатальной аритмии) и тому подобное,

у животных, особенно у млекопитающих (например, у людей, обезьян, кошек, свиней, лошадей, крупного рогатого скота, мышей, крыс, морских свинок, собак, кроликов и т.д.).

В настоящем описании концепция профилактики заболеваний сердца включает лечение прогноза при инфаркте миокарда, приступа стенокардии, операции по шунтированию сердца, тромболитической терапии, коронарной реваскуляризации и тому подобное, и концепция лечения заболеваний сердца включает подавление прогрессирования или тяжести сердечной недостаточности (включая как недостаточность сократительной функции, HFrEF, так и сердечную недостаточность, HFpEF с сохраненной

фракцией выброса), и поддержание сердечной функции при проведении немедикаментозной терапии (например, имплантируемый дефибриллятор, резекция сердечного симпатического нерва, катетерная абляция, кардиостимулятор, внутриаортальная баллонная контрпульсация, вспомогательное искусственное сердце, операция Батисты, трансплантация клеток, генная терапия, трансплантация сердца и тому подобное) при тяжелой сердечной недостаточности/аритмии и тому подобное. Когда соединение по настоящему изобретению применяют для профилактики или лечения сердечной недостаточности, то полагается, что улучшение сократительной способности сердечной мышцы или атонизма сердца будет достигнуто за счет кратковременного введения, без побочных эффектов, таких как снижение давления, тахикардия, снижение почечного кровотока и тому подобное, независимо от различий в причинных заболеваниях, таких как ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, гипертензия и тому подобное, и таких симптомах, как сократительная недостаточность, диастолическая недостаточность и тому подобное. Более того, ожидается достижение долгосрочного улучшения прогноза (показателя выживаемости, частоты повторных госпитализаций, частоты сердечных событий и т. д.) в дополнение к краткосрочному улучшению сердечной функции. Когда соединение по настоящему изобретению применяется для профилактики или лечения аритмии, то ожидается достижение подавления или ремиссии симптома, независимо от различий в этиологии и предсердной/желудочковой патологии. Кроме того, ожидается достижение долгосрочного улучшения прогноза (выживаемости, частоты повторных госпитализаций, частоты сердечных событий и т. д.).

[0299] Хотя доза соединения по настоящему изобретению варьируется в зависимости от пути введения, симптома и тому подобное, когда, например, соединение вводят перорально пациенту с заболеванием сердца (взрослым с массой тела 40-80 кг, например, 60 кг), то она составляет, например, 0,001-1000 мг/кг массы тела/сутки, предпочтительно 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки, более предпочтительно 0,1-10 мг/кг массы тела/сутки. Это количество можно вводить от 1 до 3 порций в сутки.

[0300] Лекарственное средство, содержащее соединение по настоящему изобретению, может быть использовано самостоятельно или в виде фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, в соответствии со способом, известным *per se*, как способ получения фармацевтического препарата (например, способ описан в японской фармакопее и др.). Лекарственное средство, содержащее соединение по настоящему изобретению, можно безопасно вводить в форме, например, таблетки (включая таблетку с сахарным покрытием, таблетку с пленочным покрытием, сублингвальную таблетку, распадающуюся в ротовой полости таблетку, трансбуккальную таблетку и тому подобное), пилюли, порошка, гранулы, капсулы (включая мягкую капсулу, микрокапсулу), пастилки, сиропа, жидкости, эмульсии, суспензии, препарата с контролируемым высвобождением (например, препарата с немедленным высвобождением, препарата с пролонгированным высвобождением, микрокапсулы с пролонгированным высвобождением), аэрозоля, пленки (например,

растворяющейся в ротовой полости пленки, адгезивной пленки на слизистой оболочке ротовой полости), инъекции (например, подкожной инъекции, внутривенной инъекции, внутримышечной инъекции, внутрибрюшинной инъекции), капельной инфузии, препарата трансдермального абсорбционного типа, мази, лосьона, адгезивного препарата, суппозитория (например, ректального суппозитория, вагинального суппозитория), пеллета, назального препарата, легочного препарата (ингаляционного), глазных капель и тому подобное, перорально или парентерально (например, внутривенное, внутримышечное, подкожное, внутриорганное, интраназальное, внутрикожное, инстилляционное, интрацеребральное, ректальное, интравагинальное, внутрибрюшинное введение, и введение в очаг поражения).

[0301] В качестве вышеуказанного «фармацевтически приемлемого носителя» можно использовать различные органические или неорганические носители, обычно используемые в качестве веществ для приготовления (исходных веществ). Например, эксципиент, смазывающее вещество, связующее вещество, разрыхлитель и т.п. используются для твердых препаратов, и растворитель, солюбилизующий агент, суспендирующий агент, изотонический агент, буфер, успокаивающий агент и тому подобное используются для жидких препаратов. При необходимости также могут быть использованы добавки к препарату, такие как консервант, антиоксидант, краситель, подсластитель и т.п.

Примеры эксципиента включают лактозу, сахарозу, D-маннит, крахмал, кукурузный крахмал, кристаллическую целлюлозу, легкую безводную кремниевую кислоту и т.п.

Примеры смазывающего вещества включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк, коллоидный диоксид кремния и тому подобное.

Примеры связующего вещества включают кристаллическую целлюлозу, белый сахар, D-маннит, декстрин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, крахмал, сахарозу, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия и тому подобное.

Примеры разрыхлителя включают крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, кальций карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилкрахмал натрия, L-гидроксипропилцеллюлозу и т.п.

Примеры растворителя включают воду для инъекций, спирт, пропиленгликоль, макрогол, кунжутное масло, кукурузное масло, оливковое масло и т.п.

Примеры солюбилизующего агента включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, бензилбензоат, этанол, триэтиламин, холестерин, триэтиламин, карбонат натрия, цитрат натрия и тому подобное. Примеры суспендирующего агента включают поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтиламин, лаурилсульфат натрия, лауриламинопропионовая кислота, лецитин, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, моностеарат глицерина и тому подобное; гидрофильные полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза,

гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и тому подобное; и тому подобное.

Примеры изотонического агента включают глюкозу, D-сорбит, хлорид натрия, глицерин, D-маннит и т.п.

Примеры буферного агента включают буферные растворы, такие как фосфаты, ацетаты, карбонаты, цитраты и тому подобное.

Примеры успокаивающего средства включают бензиловый спирт и т.п.

Примеры консерванта включают п-оксибензоаты, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенилэтиловый спирт, дегидроуксусную кислоту, сорбиновую кислоту и т.п.

Примеры антиоксиданта включают сульфит, аскорбиновую кислоту,  $\alpha$ -токоферол и т.п.

[0302] Хотя фармацевтическая композиция варьируется в зависимости от лекарственной формы, способа введения, носителя и тому подобное, она может быть получена в соответствии с обычным способом посредством добавления соединения по настоящему изобретению в пропорции обычно 0,01-100% (мас./мас.), предпочтительно 0,1-95% (мас./мас.) от общего количества препарата.

[0303] Когда соединение по настоящему изобретению применяют для лечения каждого из вышеуказанных заболеваний, то его можно использовать в подходящей комбинации с фармацевтическим средством (в дальнейшем относится к сопутствующему лекарственному средству) или способом лечения, обычно используемым для таких заболеваний. Например, при сердечной недостаточности его можно использовать одновременно с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ) (например, алацеприлом, каптоприлом, цилазаприлом, делаприлом, эналаприлом, лизиноприлом, темокаприлом, трандолаприлом, хинаприлом, имидаприлом, беназеприлом, перендоприлом и тому подобное), антагонистами рецепторов ангиотензина II (например, лозартаном, кандесартаном цилексетилем, валсартаном, термисартаном, ирбесартаном, фозартаном и тому подобное), комбинированным агентом на основе антагониста рецепторов ангиотензина II/ингибитора NEP (энтресто), антагонистами  $\beta$ -рецепторов (например, пропранололом, надололом, тимололом, нипрадилолом, буниторололом, инденололом, пенбутололом, картеололом, карведилолом, пиндололом, ацебутололом, атенололом, бисопрололом, метопрололом, лабеталолом, амосулалолом, аротинололом и тому подобное), антагонистами кальция (например, манидипином, никардипином, нилвадипином, нисолдипином, нитрендипином, бенидипином, амлодипином, аранидипином и тому подобное), диуретиками (например, тиазидными диуретиками, такими как бензилгидрохлортиазид, циклопентиазид, этиазид, гидрохлортиазид, гидрофлуметиазид, метиклотиазид, пенфлутиазид, политиазид, трихлорметиазид и тому подобное; петлевыми диуретиками, такими как хлорталидон, клофенамид, индапамид, мефрузид, метикран, сотолазон, трибамид, хинетазон, метолазон, фуросемид, мефрузид и тому подобное; калийсберегающими диуретиками, такими как спиронолактон, триамтерен и тому подобное; и тому подобное), препаратами наперстянки (например, дигитоксином, дигоксином, метилдигоксином, ланатозидом С, просцилларидином и тому подобное),



препаратами ANP или BNP, сенсibilизаторами кальция (например, пимобенданом и тому подобное), антикоагулянтами (например, варфарином, цитратом натрия, активированным протеином С, ингибитором пути тканевого фактора, антитромбином III, далтепарином натрия, арагатробаном, габексатом, озагрелом натрия, этиликозапентатом, берапростом натрия, алпростадиллом, пентоксифиллином, тисокиназой, стрептокиназой и т.п.), антиаритмическими препаратами (например, блокаторами натриевых каналов, такими как хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин, цибензолин, лидокаин, дифенилгидантоин, мексилетин, пропафенон, флекаинид, пилсикаинид, фенитоин и тому подобное; блокаторами калиевых каналов, такими как амиодарон и тому подобное; блокаторами кальциевых каналов, такими как верапамил, дилтиазем и тому подобное; и тому подобное), ингибиторами PDE (например, амриноном, милриноном, олпринона гидрохлоридом и тому подобное), лекарственными средствами для лечения диабета (например, сульфонилмочевинами, такими как толбутамид, хлорпропамид, гликопирамид, ацетогексамид, толазамид, глибенкламид, глибузол и тому подобное; бигуанидами, такими как метформина гидрохлорид, буформина гидрохлорид и тому подобное; ингибиторами  $\alpha$ -глюкозидазы, такими как воглибоза, акарбоза и тому подобное, сенсibilизаторами инсулина, такими как пиоглитазон, троглитазон и тому подобное; ингибиторами SGLT2, такими как ипраглифлозин, дапаглифлозин, русеогурифуроджин, тофоглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин и тому подобное; инсулин, глюкагон; лекарственными препаратами для лечения диабетических осложнений, такими как эпалрестат и тому подобное; и тому подобное), лекарственными средствами для лечения ожирения и тому подобное, и также применимыми, когда выполняется операция по поводу имплантации искусственного сердца, имплантации дефибриллятора, желудочковой стимуляции, операции Батиста, трансплантации сердца или трансплантации клеток. Кроме того, например, при аритмии его можно применять одновременно с другими антиаритмическими препаратами (например, блокаторами натриевых каналов, такими как флекаинид, хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин, цибензолин, лидокаин, дифенилгидантоин, мексилетин, пропафенон, пилсикаинид, фенитоин, и блокаторами калиевых каналов, такими как амиодарон и тому подобное, блокаторами кальциевых каналов, такими как верапамил, дилтиазем и тому подобное, и тому подобное) и антагонистами  $\beta$ -рецепторов, немедикаментозной терапией (например, имплантацией дефибриллятора, резекцией сердечного симпатического нерва), катетерной абляцией, кардиостимулятором и тому подобное). Кроме того, после острого инфаркта миокарда или в период прогноза инфаркта миокарда, например, соединение можно использовать в комбинации с антитромботическими средствами (например, антикоагулянтами, такими как гепарин натрия, гепарин кальция, варфарин и тому подобное; тромболитическими агентами, такими как урокиназа и тому подобное), антитромбоцитарными препаратами, такими как аспирин, сульфинпиразон (антуран), дипиридамол (персантин), тикропидин (паналдин), цилостазол (плетал), клопидогрел и тому подобное, и тому подобное), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами рецепторов ангиотензина II,

антагонистами  $\beta$ -рецепторов, лекарственными средствами для лечения диабета, лекарственными средствами для лечения гиперлипидемии (например, ингибиторами HMG-CoA-редуктазы, такими как правастатин, флувастатин, церивастатин, аторвастатин и тому подобное; фибратами, такими как синфибрат, клофибрат алюминия, клинофибрат, фенофибрат и тому подобное); и тому подобное), реконструктивной хирургией коронарных сосудов, такой как РТСА, САВГ и тому подобное и тому подобное. Кроме того, например, при хроническом ревматоидном артрите соединение можно использовать в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами (например, ацетаминофеном, фенацетином, этензамидом, сульпирином, антипирином, мигренином, аспирином, мефенамовой кислотой, флуфенамовой кислотой, диклофенаком натрия, локсопрофеном натрия, фенилбутазоном, индометацином, ибупрофеном, кетопрофеном, напроксеном, оксaproзином, флурбипрофеном, фенбуфеном, пранопрофеном, флоктафенином, эпиризолом, тиарамином гидрохлоридом, залтопрофеном, габексатом мезилатом, камостатом мезилатом, улинастатином, колхицином, пробенецидом, сульфипиразоном, бензбромароном, аллопуринол, аурутиомалат натрия, гиалуронат натрия, салицилатом натрия, морфином гидрохлоридом, салициловой кислотой, атропином, скополамином, морфином, петидином, леворфанолом, кетопрофеном, напроксеном, оксиморфоном или его солью и тому подобное), иммуномодуляторами или иммунодепрессантами (например, метотрексатом, циклоспорином, такролимусом, гусперимусом, азатиоприном, антилимфоцитарной сывороткой, высушенным сульфонирующим иммуноглобулином, эритропоэтином, колониестимулирующим фактором, интерлейкином, интерфероном и тому подобное), стероидами (например, дексаметазоном, гексэстролом, метимазолом, бетаметазоном, триамцинолоном, триамцинолоном ацетонидом, флуоцинонидом, флуоцинолоном ацетонидом, преднизолоном, метилпреднизолоном, кортизоном ацетатом, гидрокортизоном, фторметолоном, беклометазоном дипропионатом, эстриолом и тому подобное), ингибиторами p38 MAP-киназы, анти-TNF- $\alpha$  препаратами (например, этанерцептом, инфликсимабом, D2E7, CDP-571, PASS TNF- $\alpha$ , растворимым рецептором TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ -связывающим белком, анти-TNF- $\alpha$  антителом и тому подобное), ингибиторами циклооксигеназы (например, производными салициловой кислоты, такими как целекоксиб, рофекоксиб, аспирин и тому подобное, МК-663, валдекоксибом, SC-57666, тиракоксибом, S-2474, диклофенаком, индометацином, локсопрофеном и тому подобное) и тому подобное.

Кроме того, соединение по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биологическими продуктами (например, антителом, вакцинным препаратом и тому подобное) при лечении вышеуказанных соответствующих заболеваний, и также возможно применять соединение в комбинации с генной терапией и тому подобное в качестве комбинированной терапии. В качестве препарата на основе антител и вакцинного препарата, можно указать, например, вакцинный препарат к ангиотензину II, вакцинный препарат к СЕТР, антитело к СЕТР, антитело к TNF- $\alpha$ , антитело к другому цитокину, вакцинный препарат к  $\beta$ -амилоидному белку, вакцину против диабета 1 типа (DIAPER-277

компании Peptor Ltd. и тому подобное), антитело против ВИЧ, вакцинный препарат против ВИЧ и тому подобное, антитело и вакцинный препарат к цитокину, ренин-ангиотензиновой ферментной системе и ее продуктам, антитело и вакцинный препарат к ферменту и белку, участвующим в метаболизме липидов в крови, антитело и вакцинный препарат к ферменту и белку, участвующим в системе свертывания крови-фибринолитической системе, антитело и вакцинный препарат к белку, участвующему в метаболизме глюкозы и резистентности к инсулину, и тому подобное. Кроме того, возможно комбинированное применение с биологическими продуктами, связанными с факторами роста, такими как GH, IGF и тому подобное. В качестве генной терапии, можно указать, например, метод лечения с использованием гена, относящегося к цитокину, ренин-ангиотензиновой ферментной системе и ее продуктам, G-белку, рецептору, связанному с G-белком, и его фосфорилирующему ферменту, терапевтический метод с использованием ДНК-приманки, такой как приманка NFκB и тому подобное, терапевтический метод с использованием антисмысловой терапии, терапевтический метод с использованием гена, относящегося к ферменту и белку, участвующим в метаболизме липидов в крови (например, ген, относящийся к метаболизму, экскреции и абсорбции холестерина или триглицеридов, или ЛПВП холестерина, или фосфолипидов крови и тому подобное), терапевтический метод с использованием гена, относящегося к ферменту и белку (например, факторам роста, таким как HGF, VEGF и тому подобное, и тому подобное), вовлеченным в ангиогенетическую терапию, направленную на лечение окклюзии периферических сосудов и тому подобное, терапевтический метод с использованием гена, относящегося к белку, участвующему в метаболизме глюкозы и резистентности к инсулину, антисмысловую терапию по отношению к цитокину, такому как TNF-α и тому подобное, и тому подобное. Кроме того, соединение можно использовать в комбинации с различными методами регенерации органов, такими как регенерация сердца, регенерация почек, регенерация поджелудочной железы, регенерация кровеносных сосудов и тому подобное, клеточной трансплантационной терапией с использованием клеток костного мозга (моноклеарные клетки костного мозга, мезенхимальные стволовые клетки костного мозга и тому подобное) и искусственные органы (искусственные кровеносные сосуды и слой клеток сердечной мышцы) с использованием тканевой инженерии.

[0304] Посредством комбинирования соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства достигается превосходный эффект, такой как:

(1) доза может быть снижена по сравнению с введением одного соединения по настоящему изобретению или одного сопутствующего лекарственного средства,

(2) лекарственное средство, которое следует комбинировать с соединением по настоящему изобретению, может быть выбрано в соответствии с состоянием пациентов (легкий случай, тяжелый случай и тому подобное),

(3) период лечения можно продлить, выбрав сопутствующее лекарственное средство, обладающее действием и механизмом действия, отличным от соединения по настоящему изобретению,

(4) длительный лечебный эффект может быть достигнут путем выбора сопутствующего лекарственного средства, обладающего действием и механизмом, отличным от соединения по настоящему изобретению,

(5) синергетический эффект может быть достигнут при комбинированном использовании соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства и тому подобное.

[0305] В дальнейшем соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство, используемое в комбинации, называются «комбинированным средством по настоящему изобретению».

При использовании комбинированного средства по настоящему изобретению время введения соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства не ограничивается, и соединение по настоящему изобретению или его фармацевтическая композиция и сопутствующее лекарственное средство или его фармацевтическая композиция можно вводить субъекту, которому проводят введение, одновременно или можно вводить в разное время. Дозировка сопутствующего лекарственного средства может быть определена в соответствии с дозой, используемой в клинической практике, и может быть надлежащим образом выбрана в зависимости от субъекта, которому проводят введение, пути введения, заболевания, комбинации и т.п.

Способ введения сопутствующего лекарственного средства по настоящему изобретению особым образом не ограничивается, и достаточно, чтобы соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство объединялись при введении. Примеры такого режима введения включают следующие способы:

(1) введение одного препарата, полученного одновременной обработкой соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, (2) одновременное введение двух видов препаратов, соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые были получены отдельно, одним и тем же путем введения, (3) введение двух видов препаратов, соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые были получены отдельно, одним и тем же путем введения в шахматном порядке, (4) одновременное введение двух видов препаратов, соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые были получены отдельно, разными путями введения, (5) введение двух видов препаратов, соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые были получены отдельно, различными путями введения в шахматном порядке (например, введение в таком порядке: сначала соединение по настоящему изобретению и затем сопутствующее лекарственное средство или в обратном порядке) и тому подобное.

[0306] Комбинированное средство по настоящему изобретению проявляет низкую токсичность. Например, соединение по настоящему изобретению или(и) вышеуказанное сопутствующее лекарственное средство можно комбинировать с фармакологически приемлемым носителем в соответствии с известным способом для приготовления

фармацевтической композиции, такой как таблетки (включая таблетку с сахарным покрытием и таблетку с пленочным покрытием, порошки, гранулы, капсулы (включая мягкую капсулу), жидкости, инъекции, суппозитории, средства с замедленным высвобождением и т.д. Эти композиции можно безопасно вводить перорально или неперорально (например, местное, ректальное, внутривенное введение и тому подобное). Инъекцию можно проводить внутривенно, внутримышечно, подкожно или путем внутриорганного введения или непосредственно в очаг поражения.

Можно упомянуть примеры фармакологически приемлемых носителей, используемых для получения комбинированного средства по настоящему изобретению, различные органические или неорганические вещества-носители, обычно используемые в качестве веществ для приготовления лекарственных препаратов. Для твердых препаратов можно использовать, например, эксципиент, смазывающее вещество, связующее вещество и разрыхлитель. Для жидких препаратов можно использовать, например, растворитель, солюбилизующий агент, суспендирующий агент, изотонический агент, буферный агент, успокаивающий агент и тому подобное. При необходимости можно использовать соответствующее количество обычного консерванта, антиоксиданта, красителя, подсластителя, адсорбента, смачивающего агента и т.п.

Примеры эксципиента включают лактозу, сахарозу, D-маннит, крахмал, кукурузный крахмал, кристаллическую целлюлозу, легкую безводную кремниевую кислоту и тому подобное.

Примеры смазывающего вещества включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк, коллоидный диоксид кремния и тому подобное.

Примеры связующего вещества включают кристаллическую целлюлозу, белый сахар, D-маннит, декстрин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, крахмал, сахарозу, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия и тому подобное.

Примеры разрыхлителя включают крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, кальций карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилкрахмал натрия, L-гидроксипропилцеллюлозу и т.п.

Примеры растворителя включают воду для инъекций, спирт, пропиленгликоль, макрогол, кунжутное масло, кукурузное масло, оливковое масло и тому подобное.

Примеры солюбилизующего агента включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, бензилбензоат, этанол, триэтиламин, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия и тому подобное.

Примеры суспендирующего агента включают поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтаноламин, лаурилсульфат натрия, лауриламинопропионовая кислота, лецитин, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, моностеарат глицерина и тому подобное; гидрофильные полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и тому

подобное; и тому подобное.

[0307] Примеры изотонического агента включают глюкозу, D-сорбит, хлорид натрия, глицерин, D-маннит и т.п.

Примеры буферного агента включают буферные растворы, такие как фосфаты, ацетаты, карбонаты, цитраты и т.п.

Примеры успокаивающего средства включают бензиловый спирт и т.п.

Примеры консерванта включают п-оксибензоаты, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенилэтиловый спирт, дегидроуксусную кислоту, сорбиновую кислоту и т.п.

Примеры антиоксиданта включают сульфит, аскорбиновую кислоту,  $\alpha$ -токоферол и т.п.

[0308] Соотношение соединения по настоящему изобретению к сопутствующему лекарственному средству в комбинированном средстве по настоящему изобретению может быть соответствующим образом выбрано в зависимости от субъекта, которому проводят введение, пути введения, заболеваний и тому подобное.

Например, содержание соединения по настоящему изобретению в комбинированном средстве по настоящему изобретению различается в зависимости от формы препарата и обычно составляет примерно от 0,01 до примерно 100 мас.%, предпочтительно примерно от 0,1 до примерно 50 мас.%, более предпочтительно примерно от 0,5 до примерно 20 мас.% в расчете на препарат. Содержание сопутствующего лекарственного средства в комбинированном средстве по настоящему изобретению различается в зависимости от формы препарата и обычно составляет примерно от 0,01 до примерно 100 мас.%, предпочтительно примерно от 0,1 до примерно 50 мас.%, еще более предпочтительно примерно от 0,5 до примерно 20 мас.%, в расчете на препарат.

Содержание добавок, таких как носитель и т.п., в комбинированном агенте по настоящему изобретению различается в зависимости от формы препарата и обычно составляет примерно от 1 до примерно 99,99 мас.%, предпочтительно примерно от 10 до примерно 90 мас.% в расчете на препарат.

Когда соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство формулируют отдельно в виде препаратов, то их содержание аналогично вышеприведенным значениям.

### **Примеры**

[0309] Далее настоящее изобретение подробно поясняется со ссылками на примеры, экспериментальные примеры и примеры составов, которые не следует рассматривать в качестве ограничивающих, и изобретение может быть изменено в пределах объема настоящего изобретения.

В следующих примерах «комнатная температура» обычно означает от примерно 10°C до примерно 35°C. Соотношения, указанные для смешанных растворителей, представляют собой объемные соотношения смешивания, если не указано иное, % означает мас.%, если не указано иное.

Если не указано иное, то элюирование при колоночной хроматографии в примерах

проводили под контролем с использованием ТСХ (тонкослойной хроматографии). Для контроля с помощью ТСХ в качестве пластины для ТСХ использовали пластины 60F<sub>254</sub> производства Merck, и растворитель, используемый в качестве элюирующего растворителя для колоночной хроматографии, использовали в качестве проявляющего растворителя. Для детектирования использовали УФ-детектор. В колоночной хроматографии с силикагелем указание NH означает использование силикагеля, связанного с аминопропилсиланом, и диол означает использование силикагеля, связанного с 3-(2,3-дигидроксипропокси)пропилсиланом. В препаративной ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) указание C18 означает использование силикагеля, связанного с октадецилом. Соотношения, указанные для элюирующих растворителей, представляют собой объемные соотношения смешивания, если не указано иное.

Для <sup>1</sup>H ЯМР анализа использовали программное обеспечение ACD/SpecManager (торговая марка) и подобное. Пики гидроксильной группы, аминогруппы и тому подобное, имеющие очень слабые протоны, могут не приводиться.

МС измеряли с использованием ЖХ/МС. В качестве метода ионизации использовали метод ESI или метод APCI. Данные указывают фактическое измеренное значение (найденное). Как правило, наблюдаются пики молекулярного иона, иногда наблюдается фрагментный ион. В случае соли обычно наблюдается пик молекулярного иона или пик фрагментарного иона свободной формы.

Единицей концентрации образца (с) для оптического вращения ( $[\alpha]_D$ ) является г/100 мл.

Значение элементного анализа (анал.) описывалось как расчетное значение (расчетное) и фактическое измеренное значение (найденное).

Пик порошковой рентгеновской дифракции в примере означает пик, измеренный с использованием Cu K $\alpha$ -излучения в качестве источника с помощью Ultima IV (Rigaku Corporation, Япония) при комнатной температуре. Условия измерения были следующими.

Электрическое напряжение/электрический ток: 40 кВ/50 мА

Скорость сканирования: 6 град/мин

Диапазон сканирования 2-тета: 2-35 градусов

Кристалличность с использованием порошковой рентгеновской дифракции в примере рассчитывали по методу Германса.

В примерах используются следующие сокращения.

т.пл.: температура плавления

МС: масс-спектр

М: молярная концентрация

Н: нормальность

CDCl<sub>3</sub>: дейтерохлороформ

DMCO-d<sub>6</sub>: дейтеродиметилсульфоксид

CD<sub>3</sub>OD: дейтерометанол

<sup>1</sup>H ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс

ЖХ/МС: жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

ТСХ: тонкослойная хроматография

ESI: ионизация электрораспылением, электрораспылительная ионизация

APCI: химическая ионизация при атмосферном давлении, химическая ионизация при атмосферном давлении

AcOH: уксусная кислота

Boc: трет-бутоксикарбонил

(Boc)<sub>2</sub>O: ди-трет-бутилдикарбонат

(Bpin)<sub>2</sub>: бис(пинаколато)дифторборан

brs: широкий синглет

n-BuOH: нормальный бутанол

n-BuLi: нормальный бутиллитий

tBuXPhos: 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

cataCXium<sup>®</sup> A: ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин

Cu(OAc)<sub>2</sub>: ацетат меди(II)

d: дублет

dd: двойной дублет

ddd: двойной дублет дуплетов

dt: двойной триплет

DXM: дихлорметан

DEAD: диэтилазодикарбоксилат

Deохо-Fluor<sup>®</sup>: трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры

DIAD: диизопропилазодикарбоксилат

DIPEA: N, N-диизопропилэтиламин

DMA: N, N-диметилацетамид

DMAP: 4-диметиламинопиридин

DMFA: N, N-диметилформамид

DME: 1,2-диметоксиэтан

DMCO: диметилсульфоксид

Et<sub>2</sub>O: диэтиловый эфир

EtOAc: этилацетат

EtOH: этанол

FA: муравьиная кислота

HOBT·H<sub>2</sub>O: 1-гидроксибензотриазола моногидрат

IPe: диизопропиловый эфир

KOAc: ацетат калия

m: мультиплет

mCPBA: 3-хлорбензол-1-карбопероксоевая кислота

MeOH: метанол

MsCl: метансульфонилхлорид



- NaOMe: метоксид натрия  
 NBS: N-бромсукцинимид  
 NMP: N-метилпирролидон  
 Pd(OAc)<sub>2</sub>: ацетат палладия(II)  
 Pd(amphos)Cl<sub>2</sub>: бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II)  
 Pd(<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>: бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0)  
 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)  
 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид  
 PE: петролейный эфир  
 PPh<sub>3</sub>: трифенилфосфин  
 кв: квартет  
 с: синглет  
 SEMCl: 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан  
 т: триплет  
 TBAF: фторид тетрабутиламмония  
 TBSCl: трет-бутилдиметилхлорсилан  
 TEA: триэтиламин  
 ТФУ: трифторуксусная кислота  
 TFE: 2,2,2-трифторэтанол  
 ТГФ: тетрагидрофуран  
 TMSCl: хлортриметилсилан  
 TsCl: п-толуолсульфонилхлорид  
 TsOH·H<sub>2</sub>O: п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат  
 WSC-HCl: 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид

[0310] **Пример 1**

3-[5-(4-Циано-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-N-[2-(диэтиламино)этил]бензамид

[0311] А) Метил-(2S)-2-(5-бром-2-цианофенокси)пропаноат

К смеси 4-бром-2-гидроксibenзонитрила (14,5 г), метил(2R)-2-гидроксипропаноата (15,3 г), PPh<sub>3</sub> (57,6 г) и ТГФ (150 мл) добавляли 2,2 М раствор DEAD в толуоле (120 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (20,0 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,72 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,35 (дд,

$J=8,3$ , 1,7 Гц, 1H), 5,40 (кв,  $J=6,8$  Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 1,57 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H).

[0312] В) 4-Бром-2-(((2S)-1-гидроксипропан-2-ил)окси)бензонитрил

К смеси метил-(2S)-2-(5-бром-2-цианофеноксипропаноата (72,0 г) в MeOH (200 мл) и ТГФ (100 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (4,76 г) при 0°C. Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 10 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  при 0°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (65,0 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,66 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,28 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,97 (т,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,65-4,78 (м, 1H), 3,54 (т,  $J=5,4$  Гц, 2H), 1,24 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H).

[0313] С) (2S)-2-(5-Бром-2-цианофеноксипропилметансульфонат

К раствору 4-бром-2-(((2S)-1-гидроксипропан-2-ил)окси)бензонитрила (21,0 г) и ТЕА (23 мл) в ТГФ (100 мл) добавляли  $\text{MsCl}$  (8,9 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток фильтровали через слой NH силикагеля и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (26,0 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,70 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,66 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J=8,3$ , 1,7 Гц, 1H), 5,07 (тд,  $J=6,2$ , 3,0 Гц, 1H), 4,42-4,48 (м, 1H), 4,31-4,39 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 1,33 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H);  $m/z$  335,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0314] D) 4-Бром-2-(((2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил)окси)бензонитрил

К смеси (2S)-2-(5-бром-2-цианофеноксипропилметансульфоната (25,0 г), 1H-тетразола (10,5 г) и ДМФА (100 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20,7 г) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (10,3 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88-9,02 (м, 1H), 7,42 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,21 (дд,  $J=8,3$ , 1,7 Гц, 1H), 7,01 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 4,79-4,89 (м, 2H), 4,64-4,77 (м, 1H), 1,44-1,51 (м, 3H); MS  $m/z$  308,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0315] E) 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(((2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил)окси)бензонитрил

К смеси 4-бром-2-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}бензонитрила (5,00 г),  $(\text{Bpin})_2$  (4,52 г), KOAc (7,93 г) и ДМФА (50 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (594 мг). После перемешивания в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором

соли, сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь  $EtOAc$ /гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,30 г).

МС  $m/z$  356,2  $[M+H]^+$ .

[0316] F) 4-{Пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}-2-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}бензонитрил

К раствору 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (120 мг) 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}бензонитрила (666 мг) и  $Cs_2CO_3$  (508 мг) в ТГФ (10 мл) и воде (2,0 мл) добавляли  $Pd(^iBu_3P)_2$  (39,9 мг) и смесь перемешивали в атмосфере азота при 70°C в течение 10 ч. Смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали  $EtOAc$ . Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, смесь  $EtOAc$ /гексан) с получением указанного в заголовке соединения (80,0 мг).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  9,38 (с, 1H), 9,31 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,85-7,97 (м, 3H), 7,80 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,36-5,48 (м, 1H), 4,84-5,01 (м, 2H), 1,39 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H); МС  $m/z$  347,2  $[M+H]^+$ .

[0317] G) 4-{3-Бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}-2-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}бензонитрил

К смеси 4-{пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}-2-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}бензонитрила (180 мг) в ДМФА (5,0 мл) добавляли NBS (101 мг) при 0°C. Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 10 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  при 0°C и экстрагировали  $EtOAc$ . Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС  $m/z$  425,0  $[M+H]^+$ .

[0318] H) Метил 3-[5-(4-циано-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензоат

К смеси 4-{3-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}-2-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}бензонитрила (220 мг) и [3-(метоксикарбонил)фенил]бороновой кислоты (111 мг) в ТГФ (20 мл) и воде (4,0 мл) добавляли  $Cs_2CO_3$  (252 мг) и  $Pd(^iBu_3P)_2$  (26,4 мг) и смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 14 ч. Смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали  $EtOAc$ . Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, смесь  $EtOAc$ /гексан) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  9,36-9,40 (м, 2H), 9,10 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,43 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,05-8,14 (м, 2H), 7,84-8,02 (м, 3H), 7,60-7,70 (м, 1H), 5,45-5,59 (м, 1H), 4,87-

5,07 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,44 (д, J=5,8 Гц, 3H); МС m/z 481,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0319] I) 3-[5-(4-Циано-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]бензойная кислота

К смеси метил 3-[5-(4-циано-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]бензоата (150 мг) в MeOH (10 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли 2 М водный раствор NaOH (0,16 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 50°C в течение 10 ч. Смесь подкисляли 6 М водным раствором HCl (pH 2-3). Осадок собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС m/z 467,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0320] J) 3-[5-(4-Циано-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-N-[2-(диэтиламино)этил]бензамид

К смеси 3-[5-(4-циано-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]бензойной кислоты (145 мг), WSC-HCl (178 мг) и HOBt-H<sub>2</sub>O (125 мг) в ДМФА (5,0 мл) добавляли (2-аминоэтил)диэтиламин (72,2 мг) и TEA (0,13 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 16 ч. Смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, смесь EtOAc/гексан), и затем препаративной ВЭЖХ (смесь вода/CH<sub>3</sub>CN, содержащий 0,1% ТФУ). Нужную фракцию подвергали азеотропной перегонке с толуолом при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (5,0 мл) и к смеси добавляли Amberlyst® A21. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и затем удаляли нерастворимое вещество фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (15,0 мг) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,34-9,40 (м, 2H), 8,91 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,46-8,53 (м, 1H), 8,35 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,03-8,08 (м, 1H), 7,87-7,98 (м, 2H), 7,74 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,55-7,62 (м, 1H), 5,52-5,65 (м, 1H), 4,87-5,06 (м, 2H), 3,33-3,46 (м, 4H), 2,52-2,67 (м, 4H), 1,43 (д, J=5,8 Гц, 3H), 0,98 (т, J=5,8 Гц, 6H); МС m/z 565,4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0321] **Пример 57**

1-[(2S)-2-{2-фтор-5-[2-метил-3-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]фенокси}пропил]-1H-тетразол

[0322] A) Метил-(2S)-2-(5-бром-2-фторфенокси)пропаноат

К раствору 5-бром-2-фторфенола (74,0 г), метил (2R)-2-гидроксипропаноата (80,7 г) и PPh<sub>3</sub> (152 г) в ТГФ (1000 мл) порциями добавляли DIAD (118 г) при 0°C. Смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали EtOAc (800 мл ×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (1000 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (85,0 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,93-7,07 (м, 3H), 4,76 (кв,  $J=7,2$  Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 1,65 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H).

[0323] В) (2S)-2-(5-Бром-2-фторфенокси)пропан-1-ол

К раствору метил-(2S)-2-(5-бром-2-фторфенокси)пропаноата (85,0 г) в ТГФ (330 мл) и MeOH (660 мл) порциями добавляли  $\text{NaBH}_4$  (17,4 г) при  $0^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. Смесь перемешивали в атмосфере азота при  $25^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 мл) и водой (500 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали EtOAc (400 мл  $\times 3$ ). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (800 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (75,0 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,16 (дд,  $J=7,2, 2,0$  Гц, 1H), 7,04-7,10 (м, 1H), 6,92-6,97 (м, 1H), 4,42-4,46 (м, 1H), 3,74-3,80 (м, 2H), 2,58 (шир. с, 1H), 1,29 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H).

[0324] С) (2S)-2-(5-Бром-2-фторфенокси)пропилметансульфонат

К раствору (2S)-2-(5-бром-2-фторфенокси)пропан-1-ола (75,0 г) и TEA (60,9 г) в ТГФ (1000 мл) по каплям добавляли  $\text{MsCl}$  (48,3 г) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в атмосфере азота при  $25^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (800 мл) и экстрагировали EtOAc (1000 мл  $\times 3$ ). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (800 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (97,0 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,15 (дд,  $J=7,2, 2,4$  Гц, 1H), 7,06-7,10 (м, 1H), 6,94-6,99 (м, 1H), 4,59-4,63 (м, 1H), 4,35-4,36 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 1,38 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H).

[0325] D) 1-[(2S)-2-(5-Бром-2-фторфенокси)пропил]-1H-тетразол

К смеси (2S)-2-(5-бром-2-фторфенокси)пропилметансульфоната (97,0 г) и 1H-тетразола (41,5 г) в ДМФА (1000 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (82,0 г). Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (600 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл  $\times 3$ ). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (600 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (31,0 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,80 (с, 1H), 7,05-7,17 (м, 1H), 6,90-7,04 (м, 2H), 4,75-4,85 (м, 1H), 4,65-4,74 (м, 1H), 4,54-4,64 (м, 1H), 1,38 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H).

[0326] E) 1-[(2S)-2-[2-Фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пропил]-1H-тетразол

Смесь 1-[(2S)-2-(5-бром-2-фторфенокси)пропил]-1H-тетразола (29,3 г),  $(\text{Bpin})_2$  (37,1 г),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (7,95 г) и KOAc (19,1 г) в ДМСО (300 мл) перемешивали в атмосфере азота при  $100^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc

(300 мл × 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (300 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (33,0 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (с, 1H), 7,33-7,35 (м, 1H), 7,26-7,29 (м, 1H), 6,94-6,99 (м, 1H), 4,89-4,93 (м, 2H), 4,70-4,76 (м, 1H), 1,35 (д, J=5,2 Гц, 3H), 1,27 (с, 12H).

[0327] F) 1-[(2S)-2-(2-Фтор-5-{2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}фенокси)пропил]-1H-тетразол

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 1, стадия F, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (с, 1H), 8,59 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=2,2, 8,0 Гц, 1H), 7,61 (ддд, J=2,2, 4,4, 8,5 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,5, 10,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,87-4,95 (м, 1H), 4,80-4,86 (м, 1H), 4,65-4,73 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,45 (д, J=6,2 Гц, 3H); МС m/z 354,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0328] G) 1-[(2S)-2-(5-{3-Бром-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}-2-фторфенокси)пропил]-1H-тетразол

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 1, стадия G, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (с, 1H), 8,56 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=2,2, 7,9 Гц, 1H), 7,69 (ддд, J=2,2, 4,4, 8,6 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=8,6, 10,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,81-4,92 (м, 2H), 4,66-4,74 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,46 (д, J=6,2 Гц, 3H); МС m/z 432,2, 434,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0329] H) 1-[(2S)-2-{2-Фтор-5-[2-метил-3-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропил]-1H-тетразол

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 1, стадия H, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,43 (с, 1H), 9,14 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,01-8,10 (м, 1H), 7,97 (ддд, J=1,9, 4,4, 8,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,53-7,64 (м, 2H), 7,42 (дд, J=8,7, 10,9 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=3,6, 5,1 Гц, 1H), 5,07-5,18 (м, 1H), 4,89-4,98 (м, 1H), 4,79-4,89 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,41 (д, J=6,2 Гц, 3H); МС m/z 436,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0330] Пример 61

1-[(2S)-2-{3-[3-(Тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропил]-1H-1,2,4-триазол

[0331] A) ((2S)-2-[3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пропан-1-ол

К смеси (2S)-2-(3-бромфенокси)пропан-1-ола (35,0 г), (Bpin)<sub>2</sub> (45,9 г) и KOAc (44,3 г) в толуоле (100 мл) добавляли Pd(dpp)Cl<sub>2</sub> (5,53 г). После перемешивания в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на

колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (36,0 г).

МС m/z 279,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0332] В) (2S)-2-(3-{Пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}фенокси)пропан-1-ол

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 1, стадия F, с получением указанного в заголовке соединения.

МС m/z 270,4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0333] С) (2S)-2-(3-{3-Бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}фенокси)пропан-1-ол

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 1, стадия G, с получением указанного в заголовке соединения.

МС m/z 348,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0334] D) (2S)-2-{3-[3-(Тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропан-1-ол

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 1, стадия H, с получением указанного в заголовке соединения.

МС m/z 352,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0335] E) (2S)-2-{3-[3-(Тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропилметансульфонат

К смеси (2S)-2-{3-[3-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропан-1-ола (1,80 г) и TEA (777 мг) в ТГФ (10 мл) добавляли MsCl (644 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (2,20 г). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС m/z 430,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0336] F) 1-[(2S)-2-{3-[3-(Тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропил]-1H-1,2,4-триазол

К смеси (2S)-2-{3-[3-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропилметансульфоната (100 мг), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64,3 мг) в ДМФА (5,0 мл) добавляли 1,2,4-триазол (32,1 мг). Смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (75,0 мг) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,20 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,92 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,73 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=5,1, 3,6 Гц, 1H), 7,45-7,30 (м, 2H), 7,17 (дд, J=3,6, 1,1 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,1, 2,2 Гц, 1H), 4,95-5,05 (м, 1H), 4,59 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,36 (д, J=6,2 Гц, 3H); МС m/z 403,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0337] **Пример 121**

2-[6-(4-Фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

[0338] А) 1-[(2S)-2-(2-Фтор-5-{{имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}}феноксипропил)]-1H-тетразол

К раствору 1-[(2S)-2-[2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксипропил]]-1H-тетразола (33,0 г) и 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (14,6 г) в ТГФ (320 мл) и воде (80 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (61,8 г) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,74 г). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 70°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (400 мл ×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (500 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (13,0 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (с, 1H), 7,99-8,01 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,55-7,57 (м, 2H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,16-7,20 (м, 1H), 5,01-5,06 (м, 2H), 4,83-4,85 (м, 1H), 1,51 (д, J=6,0 Гц, 3H).

[0339] В) 1-[(2S)-2-(5-{{3-Бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}}-2-фторфеноксипропил)]-1H-тетразол

К смеси 1-[(2S)-2-(2-фтор-5-{{имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}}феноксипропил)]-1H-тетразола (20,0 г) в ДМФА (300 мл) добавляли NBS (10,5 г). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл ×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (15,1 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (с, 1H), 7,99-8,01 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,62-7,64 (м, 2H), 7,46 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,21-7,23 (м, 1H), 5,04-5,07 (м, 2H), 4,84-4,86 (м, 1H), 1,52 (д, J=6,0 Гц, 3H).

[0340] С) 2-[6-(4-Фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

К смеси 1-[(2S)-2-(5-{{3-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}}-2-фторфеноксипропил)]-1-[(2S)-1H-тетразола (50,0 мг), (2-цианофенил)бороновой кислоты (19,3 мг), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (77,8 мг) в ТГФ (5,0 мл) и воде (1,0 мл) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,33 мг). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 70°C в течение 1 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (28,0 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,40 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,07-8,13 (м, 2H), 7,97 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,90-7,97 (м, 1H), 7,81 (дд, J=5,8, 3,0 Гц, 1H), 7,68-7,72 (м, 2H), 7,35-7,38 (м, 1H), 5,01-5,09 (м, 1H), 4,78-4,94 (м, 2H), 1,36 (д, J=6,0 Гц, 3H); MS m/z



441,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0341] **Пример 150**

2-[5-(4-Фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

[0342] А) 5-Хлор-3-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3H-имидазо[4,5-b]пиридин и 5-хлор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

К смеси 5-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (3,90 г) и DIPEA (6,53 г) в ДМФА (40 мл) добавляли SEMCl (3,6 мл). После перемешивания в атмосфере азота при 80°C в течение 14 ч к смеси добавляли дополнительное количество SEMCl (1,3 мл). После перемешивания в атмосфере азота при 80°C в течение 4 ч смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, смесь EtOAc/гексан) с получением указанных в заголовке соединений (4,93 г).

МС m/z 284,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0343] В) 1-[(2S)-2-[2-Фтор-5-(3-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)феноксипропил]-1H-тетразол и 1-[(2S)-2-[2-фтор-5-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)феноксипропил]-1H-тетразол

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 284, стадия D, с получением указанного в заголовке соединения.

МС m/z 470,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0344] С) 1-[(2S)-2-(2-Фтор-5-{3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил}феноксипропил)-1H-тетразол

К смеси 1-[(2S)-2-[2-фтор-5-(3-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)феноксипропил]-1H-тетразола и 1-[(2S)-2-[2-фтор-5-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)феноксипропил]-1H-тетразола (7,48 г) в ТГФ (40 мл) добавляли 1 М раствор TBAF в ТГФ (14 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 4 ч. Смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (2,60 г). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,62-13,31 (м, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,39-8,51 (м, 1H), 7,98-8,18 (м, 1H), 7,68-7,86 (м, 3H), 7,25-7,36 (м, 1H), 5,01-5,12 (м, 1H), 4,75-4,93 (м, 2H), 1,36 (д, J=6,1 Гц, 3H); МС m/z 340,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0345] D) 2-[5-(4-Фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

Смесь 1-[(2S)-2-(2-фтор-5-{3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил}феноксипропил)-1H-тетразола (250 мг), 2-хлорпиридин-3-карбонитрила (152 мг), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (233 мг), tBuXPhos (62,5

мг) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (67,4 мг) в DMA (15 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 100°C в течение 1 ч. Смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) и хроматографией на колонке с силикагелем (NH, смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (8,00 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (с, 1H), 8,83 (дд, J=1,8, 4,9 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,48 (дд, J=1,8, 7,8 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=2,1, 8,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=4,9, 7,9 Гц, 1H), 7,53-7,58 (м, 1H), 7,18 (дд, J=8,5, 11 Гц, 1H), 4,92 (дт, J=2,9, 6,6 Гц, 1H), 4,80-4,87 (м, 1H), 4,65-4,74 (м, 1H), 1,42 (д, J=6,2 Гц, 3H); МС m/z 442,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0346] **Пример 173**

4-[5-(4-Фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-1-метил-1H-имидазол-5-карбонитрил

[0347] А) 4-[(6-Хлор-3-нитропиридин-2-ил)амино]-1-метил-1H-имидазол-5-карбонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 284, стадия А, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,15 (с, 1H), 8,57 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,13 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H); МС m/z 279,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0348] В) 4-{5-Хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил}-1-метил-1H-имидазол-5-карбонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 284, стадии В и С, с получением указанного в заголовке соединения.

МС m/z 259,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0349] С) 4-[5-(4-Фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-1-метил-1H-имидазол-5-карбонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 284, стадия D, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,41 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,08 (дд, J=2,0, 8,3 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,84 (ддд, J=2,0, 4,4, 8,6 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,6, 11 Гц, 1H), 5,08-5,19 (м, 1H), 4,88-4,96 (м, 1H), 4,76-4,87 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,1 Гц, 3H); МС m/z 445,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0350] **Пример 239**

2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-Тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

[0351] А) Метил-(2S)-2-(3-бромфеноксипропаноат

К смеси 3-бромфенола (75,0 г), метил (2R)-2-гидроксипропаноата (90,3 г) и PPh<sub>3</sub> (171 г) в ТГФ (1000 мл) добавляли DIAD (131 г) при 0°C. Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали EtOAc (500

мл ×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (1000 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с 15%  $\text{EtOAc}$  в  $\text{PE}$  (500 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь  $\text{EtOAc}/\text{PE}$ ) с получением указанного в заголовке соединения (41,0 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,09-7,19 (м, 2H), 7,04 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,75-6,81 (м, 1H), 4,74 (кв,  $J=6,8$  Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 1,61 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H).

[0352] В) (2S)-2-(3-Бромфенокси)пропан-1-ол

К смеси метил (2S)-2-(3-бромфенокси)пропаноата (41,0 г) в ТГФ (200 мл) и  $\text{MeOH}$  (400 мл) порциями добавляли  $\text{NaBH}_4$  (8,98 г) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в атмосфере азота при  $20^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 мл) и воду (500 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (400 мл ×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (800 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (35,0 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,01-7,16 (м, 3H), 6,80-6,90 (м, 1H), 4,41-4,52 (м, 1H), 3,64-3,75 (м, 2H), 2,06 (шир.с, 1H), 1,26 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H).

[0353] С) (2S)-2-(3-Бромфенокси)пропилметансульфонат

К смеси (2S)-2-(3-бромфенокси)пропан-1-ола (64,0 г) и ТЕА (56,1 г) в ТГФ (700 мл) по каплям добавляли  $\text{MsCl}$  (44,4 г) при  $0^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. Смесь перемешивали в атмосфере азота при  $20^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (500 мл ×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (1000 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (82,0 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,06-7,19 (м, 3H), 6,81-6,92 (м, 1H), 4,59-4,70 (м, 1H), 4,25-4,36 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,36 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H).

[0354] D) 1-[(2S)-2-(3-Бромфенокси)пропил]-1H-тетразол

К смеси (2S)-2-(3-бромфенокси)пропилметансульфоната (82,0 г) в ДМФА (800 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (73,3 г) и 1H-тетразол (37,2 г). Смесь перемешивали в атмосфере азота при  $80^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в воду (1500 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (800 мл ×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (1000 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь  $\text{EtOAc}/\text{PE}$ ) с получением указанного в заголовке соединения (72,0 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (с, 1H), 7,09-7,18 (м, 2H), 6,95-7,03 (м, 1H), 6,67-6,73 (м, 1H), 4,66-4,79 (м, 2H), 4,53-4,65 (м, 1H), 1,36 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H).

[0355] Е) 1-[(2S)-2-[3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пропил]-1H-тетразол

К смеси 1-[(2S)-2-(3-бромфенокси)пропил]-1H-тетразола (36,0 г),  $(\text{Bpin})_2$  (48,4 г) и

КОАс (25,0 г) в ДМСО (500 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10,4 г). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (2000 мл) и экстрагировали EtOAc (1000 мл ×3). Объединенный органический слой промывали водой (1000 мл ×2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (63,0 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (с, 1H), 7,43 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,25-7,34 (м, 2H), 6,90-6,97 (м, 1H), 4,74-4,86 (м, 2H), 4,56-4,65 (м, 1H), 1,30-1,42 (м, 15H); МС m/z 331,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0356] F) 1-[(2S)-2-(3-{Имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}фенокси)пропил]-1H-тетразол

К раствору 1-[(2S)-2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пропил]-1H-тетразола (11,0 г), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21,7 г) и 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин (5,12 г) в ТГФ (100 мл) и воде (25 мл), добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,72 г). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 70°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл ×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (8,00 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (с, 1H), 7,99-8,05 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39-7,46 (м, 3H), 6,93 (дд, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 4,87-4,93 (м, 1H), 4,79-4,83 (м, 1H), 4,62-4,67 (м, 1H), 1,43 (д, J=6,0 Гц, 3H).

[0357] G) 1-[(2S)-2-(3-{3-Бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}фенокси)пропил]-1H-тетразол

К раствору 1-[(2S)-2-(3-{имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}фенокси)пропил]-1H-тетразола (8,00 г) в ДМФА (70 мл) добавляли NBS (4,43 г). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл ×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (8,75 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,41 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,92-6,94 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,85-4,91 (м, 1H), 4,78-4,82 (м, 1H), 4,62-4,68 (м, 1H), 1,43 (д, J=6,4 Гц, 3H).

[0358] H) 2-[6-(3-{[(2S)-1-(1H-Тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 121, стадия С, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,13 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,74-7,79 (м, 1H), 7,51-7,58 (м, 4H), 7,41 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,86-4,90 (м, 1H), 4,76-4,83 (м, 1H), 4,60-4,70 (м, 1H), 1,41

(д, J=6,0 Гц, 3H). МС m/z 423,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0359] **Пример 244**

2-[6-(5-{{[(2S)-1-(1H-Тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} пиридин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

[0360] А) Метил-(S)-2-((5-бромпиридин-3-ил)окси)пропаноат

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 57, стадия А, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,29-7,30 (м, 1H), 4,75 (кв, J=6,8 Гц), 1H), 3,74 (с, 3H), 1,60 (д, J=6,8 Гц, 3H).

[0361] В) (S)-2-((5-Бромпиридин-3-ил)окси)пропан-1-ол

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 57, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,40-7,41 (м, 1H), 4,47-4,54 (м, 1H), 3,75-3,77 (м, 2H), 2,52 (шир. с., 1H), 1,29 (д, J=6,4 Гц, 3H).

[0362] С) (S)-2-((5-Бромпиридин-3-ил)окси)пропилметансульфонат

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 57, стадия С, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,39-7,40 (м, 1H), 4,66-4,70 (м, 1H), 4,32 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,4 Гц, 3H).

[0363] D) 3-Бром-5-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} пиридин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 57, стадия D, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (с, 1H), 8,31 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,73-4,82 (м, 2H), 4,58-4,63 (м, 1H), 1,40 (д, J=6,0 Гц, 3H).

[0364] E) 3-{{Имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-5-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} пиридин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 57, стадия E и примером 121, стадия А, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76-8,82 (м, 2H), 8,37 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,03-8,12 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,94-5,02 (м, 1H), 4,81-4,88 (м, 1H), 4,65-4,73 (м, 1H), 1,49 (д, J=6,2 Гц, 3H); МС m/z 323,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0365] F) 3-{{3-Бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-5-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} пиридин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 121, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,78-7,83 (м, 1H), 7,53 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,94-5,03 (м, 1H), 4,80-4,88 (м, 1H), 4,65-4,74 (м, 1H), 1,50 (д, J=6,1 Гц, 3H); МС m/z 401,1, 403,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0366] G) 2-[6-(5-{{[(2S)-1-(1H-Тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} пиридин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 121, стадия С, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,47 (с, 1H), 8,86 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 8,45 (д,  $J=9,4$  Гц, 1H), 8,40 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,09-8,14 (м, 2H), 8,04 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 7,91-7,99 (м, 2H), 7,70 (дт,  $J=1,2, 7,7$  Гц, 1H), 5,13 (дт,  $J=3,6, 6,6$  Гц, 1H), 4,87-4,95 (м, 1H), 4,76-4,85 (м, 1H), 1,35 (д,  $J=6,2$  Гц, 3H); МС  $m/z$  424,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0367] **Пример 247**

2-[6-(4-Фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

К смеси 1-[(2S)-2-(5-{3-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фторфенокси)пропил]-1H-тетразола (400 мг), 2-хлорпиридин-3-карбонитрила (238 мг) и CsF (726 мг) в MeOH (10 мл) и воде (1,0 мл) добавляли  $(\text{Bpin})_2$  (485 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин к смеси добавляли смесь  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (21,4 мг) и *cataCXium*® A (68,5 мг) в толуоле (0,50 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 60°C в течение 30 мин, и затем при 90°C в течение 14 ч. Нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и промывали MeOH и ТГФ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, смесь EtOAc/гексан), и затем препаративной ВЭЖХ (смесь вода/ $\text{CH}_3\text{CN}$ , содержащий 0,1% ТФУ). Нужную фракцию нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси EtOAc/PE с получением указанного в заголовке соединения (42,0 мг) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,40 (с, 1H), 9,05 (дд,  $J=1,74, 4,86$  Гц, 1H), 8,59 (дд,  $J=1,70, 7,93$  Гц, 1H), 8,43 (д,  $J=9,63$  Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,03 (д,  $J=9,63$  Гц, 1H), 7,86 (дд,  $J=2,02, 8,16$  Гц, 1H), 7,68-7,77 (м, 2H), 7,39 (дд,  $J=8,57, 11,05$  Гц, 1H), 5,05 (дт,  $J=3,76, 6,56$  Гц, 1H), 4,77-4,96 (м, 2H), 1,37 (д,  $J=6,14$  Гц, 3H); МС  $m/z$  442,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0368] **Пример 251**

3-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-Тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-4-карбонитрил

[0369] А) 3-(Трибутилстаннил)пиридин-4-карбонитрил

К раствору 3-бромпиридин-4-карбонитрила (200 мг) в толуоле (5,0 мл) добавляли гексабутилдитин (1,27 г) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (126 мг). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (860 мг). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки.

[0370] В) 3-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-Тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-2-карбонитрил

Смесь 3-(трибутилстаннил)пиридин-4-карбонитрила (196 мг), 1-[(2S)-2-(3-{3-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}фенокси)пропил]-1H-тетразола (200 мг), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (58,0 мг) и 1,4-диоксана (5,0 мл) перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором KF (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (смесь вода/CH<sub>3</sub>CN, содержащая 0,05% NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O). Большую часть CH<sub>3</sub>CN удаляли при пониженном давлении, и оставшийся растворитель удаляли лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения (54,0 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,36 (с, 1H), 8,82 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,16 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,49-7,55 (м, 2H), 7,36-7,45 (м, 1H), 6,91-6,98 (м м, 1H), 4,86-4,90 (м, 1H), 4,76-4,83 (м, 1H), 4,61-4,70 (м, 1H), 1,42 (д, J=6,0 Гц, 3H). MS m/z 424,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0371] **Пример 253**

1-Метил-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он

[0372] А) 3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-Тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 121, стадия С, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,06 (шир.с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,98 (дд, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,31 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,40-7,52 (м, 2H), 7,09 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,51 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,01-5,11 (м, 1H), 4,81-4,91 (м, 1H), 4,69-4,79 (м, 1H), 1,36 (д, J=6,4 Гц, 3H); MS m/z 415,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0373] В) 1-Метил-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он

К раствору 3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-она (100 мг) в ДМФА (3,0 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (67,0 мг) и йодметан (41,0 мг). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (смесь вода/CH<sub>3</sub>CN, содержащий 0,225% ТФУ). Элюент концентрировали при пониженном давлении для удаления органического растворителя. Остаточный водный раствор лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (18,0 мг) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,48 (с, 1H), 8,96 (дд, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,30 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,81-7,95 (м, 2H), 7,68 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,47 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,54 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,00-5,11 (м, 1H), 4,81-4,91 (м, 1H), 4,69-4,79 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 1,36 (д, J=6,0 Гц, 3H); MS m/z 429,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0374] **Пример 259**

1-Метил-2-оксо-4-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил  
[0375] А) 4-Метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 253, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,07 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,55 (с, 3H); МС m/z 164,8 [M+H]<sup>+</sup>.

[0376] В) 4-Гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил

К раствору 4-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила (1,10 г) в ТГФ (3,0 мл) добавляли 5% водный раствор NaOH (12 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 2 Н водным раствором HCl (pH 3). Образовавшийся осадок собирали фильтрованием и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (640 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,58 (шир.с, 1H), 7,82 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,02 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,36 (с, 3H); МС m/z 150,8 [M+H]<sup>+</sup>.

[0377] С) 4-Бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил

К раствору 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила (440 мг) в ДМФА (8,0 мл) добавляли POBr<sub>3</sub> (1,68 г). Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (520 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,50 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H); МС m/z 214,8 [M+H]<sup>+</sup>.

[0378] D) 1-Метил-2-оксо-4-(трибутилстаннил)-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 251, стадия А, с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС m/z 425,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0379] Е) 1-Метил-2-оксо-4-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 251, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,48 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,42 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,46 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,95-5,05 (м, 1H), 4,81-4,91 (м, 1H), 4,69-4,79 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,0 Гц, 3H); МС m/z 454,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0380] **Пример 267**

5-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-Тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-карбонитрил

[0381] А) 5-бромпиримидина N-оксид



К перемешиваемому раствору 5-бромпиримидина (4,00 г) в  $\text{CHCl}_3$  (40 мл) добавляли раствор mCPBA (6,13 г) в DCM (40 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 8 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (150 мл) и экстрагировали DCM. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с 15% EtOAc в PE (50 мл). Образовавшийся осадок собирали фильтрованием и сушили с получением указанного в заголовке соединения (1,40 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,89 (с, 1H), 8,50-8,52 (м, 1H), 8,28 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H).

[0382] В) 5-Бромпиримидин-4-карбонитрил

К смеси 5-бромпиримидина N-оксида (1,60 г),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 мл) и TEA (3,70 г) добавляли триметилсилилцианид (1,81 г). Смесь перемешивали в атмосфере азота при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (770 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,26 (с, 1H), 9,08 (с, 1H).

[0383] С) 1-[(2S)-2-{3-[3-(Трибутилстаннил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]фенокси}пропил]-1H-тетразол

К раствору 1-[(2S)-2-(3-{3-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}фенокси)пропил]-1H-тетразола (100 мг) в толуоле (3,0 мл) добавляли гексабутилдитин (290 мг). Смесь дегазировали газообразным азотом и затем к смеси добавляли  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (29,0 мг). Смесь перемешивали в атмосфере азота при  $110^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (200 мг). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки.

МС m/z 612,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0384] D) 5-[6-(3-{[(2S)-1-(1H-Тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-карбонитрил

Раствор 5-бромпиримидин-4-карбонитрила (46,0 мг), 1-[(2S)-2-{3-[3-(трибутилстаннил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]фенокси}пропил]-1H-тетразола (200 мг) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (18,0 мг) в 1,4-диоксане (5,0 мл) перемешивали в атмосфере азота при  $100^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором KF (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/PE), и затем препаративной ВЭЖХ (смесь вода/ $\text{CH}_3\text{CN}$ , содержащий 0,05%  $\text{NH}_3+\text{H}_2\text{O}$ ). Большую часть  $\text{CH}_3\text{CN}$  удаляли при пониженном давлении, и оставшийся растворитель удаляли лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения (3,0 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,63 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,20 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,39-7,46 (м, 1H), 6,96 (дд,  $J=7,6, 2,0$  Гц, 1H), 4,84-4,94 (м, 1H), 4,78-4,84 (м, 1H), 4,61-4,70 (м, 1H),

1,46 (д, J=6,4 Гц, 3H); МС m/z 425,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0385] **Пример 269**

(S)-3-(6-(3-((1-(1H-Тетразол-1-ил)пропан-2-ил)окси)-4-фторфенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-4-цианопиридин N-оксид

К смеси 3-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-4-карбонитрила (44,0 мг) в CH<sub>3</sub>CN (4,0 мл) добавляли mCPBA (24,0 мг) при 0°C. Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 14 ч (к смеси добавляли дополнительное количество mCPBA до тех пор, пока исходное вещество не израсходовалось). Смесь гасили Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (смесь вода/CH<sub>3</sub>CN, содержащий 0,1% ТФУ). Нужную фракцию нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,40 (с, 1H), 9,08 (д, J=1,47 Гц, 1H), 8,42-8,50 (м, 2H), 8,39 (с, 1H), 8,16 (д, J=6,79 Гц, 1H), 8,05 (д, J=9,63 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=2,15, 8,21 Гц, 1H), 7,72 (ддд, J=2,16, 4,42, 8,55 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,62, 11,00 Гц, 1H), 5,05-5,15 (м, 1H), 4,87-4,95 (м, 1H), 4,77-4,86 (м, 1H), 1,38 (д, J=6,33 Гц, 3H); МС m/z 458,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0386] **Пример 271**

2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-Тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

В запаянной трубке смесь 1-[(2S)-2-(3-{3-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}феноксипропил)-1H-тетразола (200 мг), 2-хлорпиридин-3-карбонитрила (206 мг), cataCXium® А (71,6 мг), CsF (226 мг), Pd(OAc)<sub>2</sub> (22,4 мг) и (Bpin)<sub>2</sub> (253 мг) в ТГФ (5,0 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и водой (10 мл) и затем нерастворимое вещество удаляли фильтрованием. Органический слой отделяли, промывали водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, смесь MeOH/EtOAc) и четыре раза кристаллизовали из EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (72,0 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00-8,94 (м, 1H), 8,89-8,86 (м, 1H), 8,36-8,33 (м, 1H), 8,31-8,24 (м, 1H), 8,18-8,11 (м, 1H), 8,06-7,99 (м, 1H), 7,87-7,79 (м, 1H), 7,56-7,49 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 1H), 4,95-4,81 (м, 3H), 4,75 -4,63 (м, 1H), 1,44 (д, J=6,4 Гц, 3H); МС m/z 424,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0387] **Пример 275**

3-[6-(4-Фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-4-карбонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 121, стадия С, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,29 (д,  $J=0,73$  Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,82-8,86 (м, 1H), 8,23-8,28 (м, 1H), 8,12-8,20 (м м, 1H), 7,77-7,83 (м, 1H), 7,62-7,67 (м, 1H), 7,49-7,59 (м, 2H), 7,18-7,25 (м, 1H), 4,80-4,91 (м, 2H), 4,65-4,75 (м, 1H), 1,45 (д,  $J=6,24$  Гц, 3H); МС  $m/z$  442,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0388] **Пример 284**

2-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-Тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

[0389] А) 2-[(6-Бром-3-нитропиридин-2-ил)амино]пиридин-3-карбонитрил

К охлажденной смеси 2,6-дибром-3-нитропиридина (3,02 г) и 2-аминопиридин-3-карбонитрила (1,27 г) в ТГФ (30 мл) порциями добавляли суспензию 60% NaN в масле (638 мг) при 5°C. Смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали в воду при 0°C и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси ТГФ/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (2,43 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,07-10,19 (м, 1H), 8,62-8,68 (м, 1H), 8,32-8,41 (м, 1H), 8,03-8,10 (м, 1H), 7,28-7,34 (м, 1H), 7,17-7,22 (м, 1H); МС  $m/z$  320,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0390] В) 2-[(3-Амино-6-бромпиридин-2-ил)амино]пиридин-3-карбонитрил

К смеси 2-[(6-бром-3-нитропиридин-2-ил)амино]пиридин-3-карбонитрила (2,42 г) и насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 мл) в ТГФ (20 мл) и EtOH (10 мл) добавляли порошок железа (8,43 г). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали через слой целита® и фильтрат экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (2,20 г). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,32-8,38 (м, 1H), 7,80-7,89 (м, 1H), 7,16-7,25 (м, 2H), 7,00-7,08 (м, 1H), 6,86-6,92 (м, 1H), 4,00-4,09 (м, 2H); МС  $m/z$  290,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0391] С) 2-{5-Бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил}пиридин-3-карбонитрил

Смесь 2-[(3-амино-6-бромпиридин-2-ил)амино]пиридин-3-карбонитрила (2,18 г), триэтилортоформиата (55,5 г) и  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (570 мг) в ТГФ (7,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении при 50-60°C. Остаток растворяли в горячей воде (100 мл), EtOAc (100 мл) и ТГФ (100 мл). Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении и кристаллизовали из EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (1,98 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,00 (дд,  $J=1,8, 4,9$  Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,74 (дд,  $J=1,8, 7,8$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,89 (дд,  $J=5,0, 7,9$  Гц, 1H), 7,67 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H);

МС m/z 300,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0392] D) 2-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-Тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

К смеси 2-{{5-бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил}пиридин-3-карбонитрила (200 мг), 1-{{(2S)-2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксипропил]-1H-тетразола (264 мг) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (325 мг) в ТГФ (5,0 мл) и воде (1,0 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (54,5 мг). Смесь перемешивали в условиях микроволнового излучения при 100°C в течение 1 ч. Смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, смесь EtOAc/гексан) и кристаллизовали из EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (112 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79-8,87 (м, 2H), 8,64-8,68 (м, 1H), 8,44-8,50 (м, 1H), 8,19-8,27 (м, 1H), 7,84-7,90 (м, 1H), 7,74-7,81 (м, 1H), 7,56-7,64 (м, 2H), 7,33-7,43 (м, 1H), 6,87-6,96 (м, 1H), 4,88-5,05 (м, 1H), 4,76 -4,86 (м, 1H), 4,61-4,71 (м, 1H), 1,39 (д, J=6,2 Гц, 3H); МС m/z 424,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0393] **Пример 288**

4-Фтор-2-[6-(5-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрила гидрохлорид

К суспензии 4-фтор-2-[6-(5-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрила (157 мг) в EtOH (5,0 мл) добавляли 2 Н водный раствор HCl (0,40 мл) при комнатной температуре. Смесь некоторое время слегка нагревалась. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (139 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,47 (с, 1H), 8,89 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,50 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,7 Гц), 1H), 8,37 (с, 1H), 8,22 (дд, J=5,7, 8,8 Гц, 1H), 8,16-8,08 (м, 2H), 8,08-8,04 (м, 1H), 7,59 (дт, J=2,7, 8,5 Гц, 1H), 5,16 (дт, J=3,2, 6,3 Гц, 1H), 4,96-4,89 (м, 1H), 4,85-4,77 (м, 1H), 1,36 (д, J=6,1 Гц, 3H); МС m/z 442,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0394] **Пример 289**

6-Метокси-4-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

[0395] А) (5-Циано-2-метоксипиридин-4-ил)бороновая кислота

К смеси 6-метоксипиридин-3-карбонитрила (500 мг) в ТГФ (10 мл) добавляли 2М раствор диизопропиламида лития в гептане (2,2 мл) при -78°C. После перемешивания при -78°C в течение 30 мин к смеси добавляли триизопропилборат (1,40 г). Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Смесь гасили водой и промывали PE. Водный слой доводили до pH 6 добавлением 1М водного раствора HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при

пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (422 мг).

МС m/z 179,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0396] В) 6-Метокси-4-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 121, стадия С, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,16 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,63 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,56-7,62 (м, 1H), 7,48-7,55 (м, 1H), 7,45 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,89-4,99 (м, 1H), 4,75-4,87 (м, 1H), 4,61-4,72 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 1,45 (д, J=6,0 Гц, 3H); МС m/z 454,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0397] **Пример 291**

4-Фтор-2-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил

[0398] А) 2-[(6-Бром-3-нитропиридин-2-ил)амино]-4-фторбензонитрил

К смеси 2-амино-4-фторбензонитрила (1,05 г) и 2,6-дибром-3-нитропиридина (2,60 г) в ТГФ (20 мл) добавляли суспензию 60% NaN в масле (1,10 г) при 5°C. Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) при 5°C и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,29 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,97-10,83 (м, 1H), 8,43 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,39-8,30 (м, 1H), 7,73-7,64 (м, 1H), 7,20 (м д, J=8,5 Гц, 1H), 7,01-6,91 (м, 1H).

[0399] В) 2-[(3-Амино-6-бромпиридин-2-ил)амино]-4-фторбензонитрил

К смеси 2-[(6-бром-3-нитропиридин-2-ил)амино]-4-фторбензонитрила (1,28 г) и насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl (15 мл) в ТГФ (10 мл) и EtOH (5,0 мл) добавляли железо (4,23 г). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали через слой целита® и фильтрат экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (1,16 г). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС m/z 307,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0400] С) 2-{5-Бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил}-4-фторбензонитрил

Смесь 2-[(3-амино-6-бромпиридин-2-ил)амино]-4-фторбензонитрила (1,16 г), триэтилортоформиата (16,7 г) и TsOH·H<sub>2</sub>O (0,290 г) в ТГФ (4,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении при 50-60°C. Остаток растворяли в горячей воде и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь

EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,440 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40-8,36 (м, 1H), 8,06 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,96-7,88 (м, 1H), 7,56 (с, 2H), 7,40-7,31 (м, 1H).

[0401] D) 4-Фтор-2-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 284, стадия D, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,77 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,25 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,06-7,95 (м, 1H), 7,84-7,76 (м, 1H), 7,70-7,56 (м, 3H), 7,43-7,31 (м, 2H), 6,94-6,83 (м, 1H), 4,96-4,74 (м, 2H), 4,69-4,58 (м, 1H), 1,41 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H); МС  $m/z$  441,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0402] **Пример 298**

4-Фтор-2-[6-(5-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридазин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]бензонитрил

[0403] A) 3-Хлор-5-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридазин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 326, стадия B, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,78 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 6,90 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 5,03 (ттд,  $J=3,3, 6,5, 10,0$  Гц, 1H), 4,86-4,65 (м, 2H), 1,51 (д,  $J=6,2$  Гц, 3H); МС  $m/z$  241,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0404] B) 3-{{Имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-5-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридазин

Смесь 3-хлор-5-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридазина (70,0 мг), 6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина (100 мг), CsF (314 мг), Pd(OAc)<sub>2</sub> (18,6 мг), cataCXium® A (59,5 мг) и (Bpin)<sub>2</sub> (525 мг) в воде (0,30 мл) и ТГФ (3,0 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 100°C в течение 2 ч. Смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. К раствору остатка в ацетоне (6,0 мл) добавляли диоксид марганца (360 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (29,0 мг).

МС  $m/z$  324,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0405] C) 3-{{3-Бромимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил}-5-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридазин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 121, стадия B, с получением указанного в заголовке соединения.

МС  $m/z$  402,1, 404,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0406] D) 4-Фтор-2-[6-(5-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридазин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 121, стадия С, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,31 (с, 1H), 9,02 (д,  $J=2,9$  Гц, 1H), 8,52-8,44 (м, 1H), 8,40-8,32 (м, 2H), 8,16-7,98 (м, 3H), 7,48 (дт,  $J=2,7, 8,3$  Гц, 1H), 5,38-5,24 (м, 1H), 5,02-4,92 (м, 2H), 1,53 (д,  $J=6,2$  Гц, 3H); МС  $m/z$  443,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0407] **Пример 300**

4-Метокси-2-[6-(3- $\{[(2\text{S})-1-(1\text{H-тетразол-1-ил})\text{пропан-2-ил}]\text{окси}\}$ фенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

Смесь 1- $[(2\text{S})-2-(3-\{3\text{-бромимидазо[1,2-*b*]\}$ пиридазин-6-ил}фенокси)пропил]-1H-тетразола (120 мг), 2-хлор-4-метоксипиридин-3-карбонитрила (151 мг), cataCXium<sup>®</sup> А (42,9 мг), CsF (136 мг), Pd(OAc)<sub>2</sub> (13,4 мг) и (Bpin)<sub>2</sub> (228 мг) в воде (0,50 мл) и ТГФ (5,0 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 120°C в течение 4 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, смесь MeOH/EtOAc) и кристаллизовали из смеси EtOAc/PE с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. Неочищенный продукт дополнительно очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, смесь MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,80 (с, 1H), 8,78-8,73 (м, 1H), 8,33-8,29 (м, 1H), 8,18-8,11 (м, 1H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,53-7,46 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 1H), 7,02-6,94 (м, 2H), 5,06-4,92 (м, 1H), 4,89-4,80 (м, 1H), 4,75-4,65 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 1,41 (д,  $J=6,2$  Гц, 3H); МС  $m/z$  454,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0408] **Пример 305**

4-Фтор-2-[5-(6- $\{[(2\text{S})-1-(1\text{H-тетразол-1-ил})\text{пропан-2-ил}]\text{окси}\}$ пиримидин-4-ил)-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил]бензонитрил

Смесь 4-хлор-6- $\{[(2\text{S})-1-(1\text{H-тетразол-1-ил})\text{пропан-2-ил}]\text{окси}\}$ пиримидина (113 мг), 2- $\{5\text{-бром-3H-имидазо[4,5-*b*]\}$ пиридин-3-ил}-4-фторбензонитрила (30,0 мг), cataCXium<sup>®</sup> А (13,5 мг), CsF (71,8 мг), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,2 мг) и (Bpin)<sub>2</sub> (120 мг) в воде (0,20 мл) и ТГФ (2,5 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 80°C в течение 2 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,81 (д,  $J=0,80$  Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,64-8,57 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,36-8,30 (м, 1H), 8,04-7,96 (м, 1H), 7,67-7,58 (м, 2H), 7,47-7,35 (м, 1H), 5,87-5,72 (м, 1H), 4,88-4,79 (м, 1H), 4,78-4,67 (м, 1H), 1,43 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H); МС  $m/z$  443,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0409] **Пример 311**

4-Фтор-2-[6-(4-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

[0410] А) 2-Хлор-4-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиридин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 326, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,43 (с, 1H), 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=2,3, 5,8 Гц, 1H), 5,20-5,07 (м, 1H), 4,91-4,83 (м, 1H), 4,81-4,70 (м, 1H), 1,29 (д, J=6,1 Гц, 3H); МС m/z 240,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0411] В) 2-{{Имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}}-4-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиридин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 298, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

МС m/z 323,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0412] С) 2-{{3-Бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}}-4-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиридин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 121, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,51 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,32-8,27 (м, 1H), 8,19-8,14 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,79 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=2,6, 5,8 Гц, 1H), 5,30-5,16 (м, 1H), 4,98-4,89 (м, 1H), 4,88-4,78 (м, 1H), 1,38 (д, J=6,1 Гц, 3H); МС m/z 401,0, 403,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0413] D) 4-Фтор-2-[6-(4-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 121, стадия С, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,39-8,28 (м, 2H), 8,23-8,13 (м, 1H), 7,98-7,90 (м, 2H), 7,85 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 6,85 (дд, J=2,6, 5,7 Гц, 1H), 5,11-4,97 (м, 1H), 4,87-4,78 (м, 1H), 4,76-4,65 (м, 1H), 1,50 (д, J=6,2 Гц, 3H); МС m/z 442,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0414] Пример 313

6-Метокси-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

[0415] А) 2-Хлор-6-метоксиникотинонитрил

К раствору 2,6-дихлорникотинонитрила (2,50 г) в MeOH (65 мл) медленно добавляли раствор NaOMe (781 мг) в MeOH (15 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (675 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H); МС m/z 169,1 [M+H]<sup>+</sup>.



[0416] В) 6-Метокси-2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 321 с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,14 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,46-7,36 (м, 1H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,91-6,84 (м, 1H), 5,03-4,89 (м, 1H), 4,87-4,76 (м, 1H), 4,71-4,59 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 1,41 (д, J=6,1 Гц, 3H); MS m/z 454,2 [M+1]<sup>+</sup>.

[0417] **Пример 320**

4-Метокси-6-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-5-карбонитрил

[0418] А) 4-Хлор-6-метоксипиримидин-5-карбонитрил

Натрий (0,170 г, кусочек) добавляли к MeOH (10 мл) при комнатной температуре. После полного растворения раствор медленно добавляли к смеси 4,6-дихлорпиримидин-5-карбонитрила (1,30 г) в MeOH (10 мл) и ТГФ (10 мл) при 5°C. Смесь перемешивали в атмосфере аргона при температуре от 5°C до комнатной температуры в течение 4 ч. Смесь выливали в EtOAc (50 мл) и воду (50 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали ИРЕ с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,560 г). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73-8,67 (м, 1H), 4,17 (с, 3H).

[0419] В) 4-Метокси-6-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-5-карбонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 321 с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,89-7,84 (м, 1H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,03-6,94 (м, 1H), 5,07-4,94 (м, 1H), 4,89-4,81 (м, 1H), 4,75-4,64 (м, 1H), 4,24 (с, 3H), 1,43 (д, J=6,2 Гц, 3H); MS m/z 455,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0420] **Пример 321**

2-[6-(4-Фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил

Смесь 1-[(2S)-2-(5-{3-бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фторфенокси)пропил]-1H-тетразола (380 мг), 2-хлор-4-метоксипиридин-3-карбонитрила (305 мг), cataCXium® А (130 мг), CsF (413 мг), Pd(OAc)<sub>2</sub> (40,7 мг) и (Bpin)<sub>2</sub> (690 мг) в воде (2,0 мл) и ТГФ (20 мл) перемешивали при 120°C в течение 4 ч в запаянной трубке. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем

(NH, смесь MeOH/EtOAc) и кристаллизовали из смеси EtOAc/PE с получением указанного в заголовке соединения (97,0 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,89 (с, 1H), 8,76 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,13 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 7,97 (дд,  $J=2,0, 8,1$  Гц, 1H), 7,53 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 6,99 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 5,03-4,91 (м, 1H), 4,90-4,81 (м, 1H), 4,80-4,66 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 1,45 (д,  $J=6,2$  Гц, 3H); МС  $m/z$  472,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0421] **Пример 325**

4-Фтор-2-[6-(6-{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

[0422] А) трет-Бутил-N-[(2R)-2-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пропил]карбамат

К смеси трет-бутил N-[(2R)-2-гидроксипропил]карбамата (22,6 г) в пиридине (100 мл) добавляли  $\text{TsCl}$  (26,6 г) при  $25^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Смесь выливали в воду (500 мл) при комнатной температуре и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Осадок собирали фильтрованием. Твердое вещество растворяли в EtOAc (200 мл) и промывали водой и насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с гексаном с получением указанного в заголовке соединения (30,6 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,39-7,31 (м, 2H), 4,85-4,72 (м, 1H), 4,70-4,60 (м, 1H), 3,45-3,29 (м, 1H), 3,21-3,09 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 1,22 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H).

[0423] В) трет-Бутил N-[(2S)-2-[(6-бромпиридин-2-ил)окси]пропил]карбамат

Смесь 6-бромпиридин-2-ола (200 мг), трет-бутил N-[(2R)-2-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пропил]карбамата (751 мг) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (472 мг) в DMA (1,2 мл) перемешивали при  $65^\circ\text{C}$  в течение 14 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (341 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 (дд,  $J=7,6, 8,1$  Гц, 1H), 7,08-7,01 (м, 1H), 6,68-6,60 (м, 1H), 5,32-5,16 (м, 1H), 4,97-4,82 (м, 1H), 3,54-3,41 (м, 1H), 3,39-3,23 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,32 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H).

[0424] С) (2S)-2-[(6-Бромпиридин-2-ил)окси]пропан-1-амин гидрохлорид

К смеси трет-бутил N-[(2S)-2-[(6-бромпиридин-2-ил)окси]пропил]карбамата (0,680 г) в EtOAc (2,0 мл) добавляли 4 М раствор  $\text{HCl}$  в EtOAc (2,0 мл). Смесь перемешивали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. После охлаждения осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (360 мг). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,26-8,00 (м, 3H), 7,77-7,66 (м, 1H), 7,32-7,21 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,34-5,16 (м, 1H), 3,24-3,00 (м, 2H), 1,31 (д,  $J=6,2$  Гц, 3H).

[0425] D) N-[(2S)-2-[(6-Бромпиридин-2-ил)окси]пропил]формамид

К смеси (2S)-2-[(6-бромпиридин-2-ил)окси]пропан-1-амин гидрохлорида (350 мг) в этилформиате (3,5 мл) добавляли TEA (0,27 мл). Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 45°C в течение 4 ч. После охлаждения в смесь добавляли EtOH (1,0 мл) и воду (3,5 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении и распределяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (320 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (с, 1H), 7,43 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,11-7,02 (м, 1H), 6,70-6,64 (м, 1H), 6,46-6,29 (м, 1H), 5,26 (дт, J=3,4, 6,6 Гц, 1H), 3,74-3,60 (м, 1H), 3,54-3,41 (м, 1H), 1,38-1,30 (м, 3H).

[0426] E) 2-Бром-6-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} пиридин

К смеси N-[(2S)-2-[(6-бромпиридин-2-ил)окси]пропил]формамида (4,70 г) и TEA (7,6 мл) в ТГФ (45 мл) добавляли POCl<sub>3</sub> (2,7 мл) при 5°C. Смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> при 0°C и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. К смеси остатка в TEA (45 мл) добавляли триметилсилилазид (3,6 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. К смеси добавляли дополнительное количество триметилсилилазида (1,2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (5,13 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (с, 1H), 7,51-7,41 (м, 1H), 7,11 (дд, J=0,6, 7,5 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=0,6, 8,2 Гц, 1H), 5,63-5,50 (м, 1H), 4,84-4,60 (м, 2H), 1,39 (д, J=6,4 Гц, 3H).

[0427] F) 2-{Имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-6-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} пиридин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 298, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,44 (с, 1H), 8,41-8,35 (м, 1H), 8,31-8,23 (м, 1H), 8,11-7,99 (м, 1H), 7,94-7,81 (м, 3H), 6,99-6,85 (м, 1H), 5,92-5,72 (м, 1H), 5,02-4,72 (м, 2H), 1,44-1,33 (м, 3H).

[0428] G) 2-{3-Бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-6-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} пиридин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 121, стадия В, с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0429] H) 4-Фтор-2-[6-(6-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} пиридин-2-

ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 121, стадия С, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,45 (с, 1H), 8,46 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,18-8,25 (м, 2H), 8,04 (дд, J=10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (дт, J=8,0, 2,7 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,80-5,87 (м, 1H), 4,78-4,97 (м, 2H), 1,40 (д, J=6,0 Гц, 3H); МС m/z 442,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0430] **Пример 326**

4-Фтор-2-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиразин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

[0431] А) (2S)-1-(1H-Тетразол-1-ил)пропан-2-ол

К смеси 1H-тетразола (30,0 г) и ТГФ (30 мл) добавляли (S)-пропиленоксид (50,0 г). После перемешивания при 40°C в течение 72 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением бесцветного масла. К смеси масла и ТГФ (100 мл) добавляли TBSCl (7,05 г) и имидазол (3,18 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (22,7 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,30 (с, 1H), 5,13 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=13,8, 3,8 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=13,8, 5,0 Гц, 1H), 3,94-4,04 (м, 1H), 1,09 (д, J=6,3 Гц, 3H).

[0432] В) 2-Хлор-6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиразин

К смеси (2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ола (2,14 г) в ТГФ (50 мл) добавляли суспензию 60% NaN в масле (798 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин к смеси добавляли 2,6-дихлорпиразин (2,48 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,65 г).

МС m/z 241,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0433] С) 2-{{Имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}}-6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиразин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 298, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

МС m/z 324,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0434] D) 2-{{3-Бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}}-6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиразин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 121, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,48 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,39 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,09 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 5,90-5,78 (м, 1H), 5,02-4,94 (м, 1H), 4,91-4,82 (м, 1H), 1,43 (д, J=6,4 Гц, 3H); МС m/z 402,0, 403,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0435] E) 4-Фтор-2-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиразин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 121, стадия С, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,48 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,52 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,40 (д, J=13,3 Гц, 2H), 8,16-8,25 (м, 2H), 8,08 (дд, J=10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,59 (дт, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 5,81-5,89 (м, 1H), 4,83-5,02 (м, 2H), 1,41 (д, J=6,0 Гц, 3H). МС m/z 443,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0436] **Пример 342**

4-Фтор-2-[5-(2-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиримидин-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил

[0437] A) 4-(Бензилокси)-2-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиримидин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 326, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

МС m/z 313,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0438] B) 2-{{[(2S)-1-(1H-Тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиримидин-4-ол

Смесь 4-(бензилокси)-2-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиримидина (2,93 г) и 10% палладия на угле (0,300 г) в EtOH (50 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 14 ч. Катализатор удаляли фильтрованием и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,00 г).

МС m/z 223,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0439] C) 2-{{[(2S)-1-(1H-Тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиримидин-4-илтрифторметансульфонат

К смеси 2-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиримидин-4-ола (1,71 г) в ДМФА (15 мл) добавляли суспензию 60% NaN в масле (368 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин к смеси добавляли N-фенилтрифторметансульфонимид (3,01 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,57 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,40 (с, 1H), 8,96-8,60 (м, 1H), 7,45-7,07 (м, 2H), 5,78-5,35 (м, 1H), 5,16-4,49 (м, 2H), 1,67-0,66 (м, 3H).

[0440] D) [3-(2-Циано-5-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]бороновая кислота

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (64,3 мг) добавляли к смеси 2-{{5-бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-

ил}-4-фторбензонитрила (250 мг),  $(\text{Bpin})_2$  (398 мг) и  $\text{KOAc}$  (154 мг) в толуоле (5,0 мл). После перемешивания в атмосфере азота при  $100^\circ\text{C}$  в течение 2 ч нерастворимое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (220 мг). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС  $m/z$  282,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0441] Е) 4-Фтор-2-[5-(2-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиримидин-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 393, стадия F, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,43 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,66 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,47 (д,  $J=1,1$  Гц, 2H), 8,33 (дд,  $J=8,7, 5,9$  Гц, 1H), 8,05 (дд,  $J=8,5, 2,5$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 7,74 (дд,  $J=9,3, 2,5$  Гц, 1H), 5,71-5,78 (м, 1H), 4,82-4,98 (м, 2H), 1,42 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H). МС  $m/z$  443,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0442] **Пример 345**

4-Фтор-2-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил

К смеси [3-(2-циано-5-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]бороновой кислоты (180 мг), 2-бром-6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиридина (199 мг),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (413 мг), ТГФ (10 мл) и воды (2,0 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (52,2 мг). После перемешивания в атмосфере азота при  $70^\circ\text{C}$  в течение 1 ч смесь выливали в воду и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь  $\text{EtOAc}$ /гексан) с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,44 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,40 (с, 2H), 8,32 (дд,  $J=7,8, 5,8$  Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J=9,4, 2,6$  Гц, 1H), 7,79-7,87 (м, 2H), 7,72 (дт,  $J=8,5, 2,6$  Гц, 1H), 6,81 (дд,  $J=7,6, 1,3$  Гц, 1H), 5,77-5,87 (м, 1H), 4,79-4,98 (м, 2H), 1,40 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H); МС  $m/z$  442,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0443] **Пример 347**

4-Фтор-2-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиридазин-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил

[0444] А) 5-Хлор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиридазин

К смеси 5-хлорпиридазин-3-ола (5,00 г), (2R)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ола (4,90 г) и  $\text{PPh}_3$  (15,0 г) в ТГФ (100 мл) добавляли DIAD (11,6 г). После перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь  $\text{EtOAc}$ /гексан) и хроматографией на колонке с силикагелем (NH, смесь  $\text{EtOAc}$ /гексан) с получением указанного в заголовке соединения (640 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,45 (с, 1H), 9,03 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,51-7,61 (м, 1H),

5,73-5,83 (м, 1H), 4,79-4,97 (м, 2H), 1,34 (д, J=6,3 Гц, 3H).

[0445] В) 4-Фтор-2-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридазин-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 393, стадия F, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,61-9,53 (м, 1H), 9,49-9,42 (м, 1H), 9,04-8,97 (м, 1H), 8,51-8,43 (м, 1H), 8,40-8,26 (м, 2H), 8,11-8,03 (м, 1H), 7,79-7,68 (м, 2H), 5,96-5,80 (м, 1H), 5,02-4,82 (м, 2H), 1,41-1,36 (м, 3H); МС m/z 443,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0446] **Пример 354**

4-(2,2-Дифторэтокси)-2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

[0447] А) 2-Хлор-4-(2,2-дифторэтокси)пиридин-3-карбонитрил

К смеси 2,2-дифторэтан-1-ола (94,3 мг) в ТГФ (2,0 мл) добавляли суспензию 60% раствор NaH в масле (55,1 мг) при 0°C. Смесь перемешивали в атмосфере азота при 0°C в течение 5 мин. К смеси добавляли раствор 2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрила (200 мг) в ТГФ (2,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (185 мг).

МС m/z 219,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0448] В) 4-(2,2-Дифторэтокси)-2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 321 с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,44 (с, 1H), 8,90 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,41 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,99 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,54 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,44 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=1,9, 8,2 Гц, 1H), 6,77-6,32 (м, 1H), 5,07-4,93 (м, 1H), 4,91-4,68 (м, 4H), 1,34 (д, J=6,1 Гц, 3H); МС m/z 504,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0449] **Пример 358**

4-(Метиламино)-2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

[0450] А) 2-Хлор-4-(метиламино)пиридин-3-карбонитрил

2 Н раствора метиламина в ТГФ (2,4 мл) добавляли к раствору 2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрила (400 мг) в ДМФА (6,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали перекристаллизацией из смеси EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке

соединения (283 мг) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,12 (дд,  $J=0,5, 6,1$  Гц, 1H), 6,50 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 5,46-5,15 (м, 1H), 3,01 (д,  $J=5,0$  Гц, 3H); МС  $m/z$  168,1  $[\text{M}+1]^+$ .

[0451] В) 4-(Метиламино)-2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 321 с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,45 (с, 1H), 8,42 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,36 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,94 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,43 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,33 (кв,  $J=4,3$  Гц, 1H), 7,06 (дд,  $J=2,5, 7,9$  Гц, 1H), 6,80 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 5,05-4,95 (м, 1H), 4,91-4,83 (м, 1H), 4,83-4,71 (м, 1H), 2,92 (д,  $J=4,7$  Гц, 3H), 1,32 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H); МС  $m/z$  455,3  $[\text{M}+1]^+$ .

[0452] **Пример 379**

4-Фтор-2-[2-фтор-5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]бензонитрил

[0453] А) 2-Фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ол

К раствору метил (2E)-3-метоксипроп-2-еноата (313 мг), 3-фтор-1H-пиразол-5-амина (300 мг) в ТГФ (3,0 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,32 г) и смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (370 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,0 (шир.с, 1H), 7,99 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,06 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,63 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H).

[0454] В) 5-Хлор-2-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин

К раствору 2-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ола (370 мг) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5,0 мл) добавляли  $\text{POCl}_3$  (1,48 г) и смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в воду и подщелачивали 4 М водным раствором NaOH (pH 8). Образовавшийся осадок собирали фильтрованием и сушили с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (350 мг). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0455] С) 1-[(2S)-2-(3-{{2-Фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил}фенокси)пропил]-1H-тетразол

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 1, стадия F, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,77 (с, 1H), 8,52 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,61-7,63 (м, 2H), 7,40 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,24-7,26 (м, 1H), 6,93-6,96 (м, 1H), 6,22 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,88-4,95 (м, 1H), 4,77-4,82 (м, 1H), 4,60-4,67 (м, 1H), 1,42 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H).

[0456] D) 1-[(2S)-2-(3-{{3-Бром-2-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-



ил}фенокси)пропил]-1H-тетразол

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 1, стадия G, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (с, 1H), 8,51 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,66-7,69 (м, 2H), 7,42 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 4,87-4,95 (м, 1H), 4,79-4,83 (м, 1H), 4,63-4,68 (м, 1H), 1,44 (д, J=6,4 Гц, 3H).

[0457] E 4-Фтор-2-[2-фтор-5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 1, стадия H, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (с, 1H), 8,62 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,94-7,85 (м, 1H), 7,85-7,81 (м, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,50-7,37 (м, 3H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 5,01-4,89 (м, 1H), 4,85-4,77 (м, 1H), 4,71-4,61 (м, 1H), 1,43 (д, J=6,2 Гц, 3H); МС m/z 459,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### [0458] Пример 383

4-(Дифторметил)-2-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил

[0459] A) 1-Бром-4-(дифторметил)-2-нитробензол

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 413, стадия A, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,26-8,31 (м, 1H), 8,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,3, 0,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=57,0 Гц, 1H).

[0460] B) 4-(Дифторметил)-2-нитробензонитрил

К смеси 1-бром-4-(дифторметил)-2-нитробензола (4,00 г) в ДМФА (100 мл) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,82 г) и Zn(CN)<sub>2</sub> (5,56 г). После перемешивания в атмосфере аргона при 110°C в течение 15 ч смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,56 (с, 1H), 8,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (т, J=57,0 Гц, 1H).

[0461] B) 2-Амино-4-(дифторметил)бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 413, стадия C, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,53 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,95 (т, J=54,0 Гц, 1H), 6,70-6,73 (м, 1H), 6,37 (шир.с, 2H).

[0462] D) 2-[(6-Бром-3-нитропиридин-2-ил)амино]-4-(дифторметил)бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 284, стадия A, с получением указанного в заголовке соединения.

МС m/z 369,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0463] E) 2-[(3-Амино-6-бромпиридин-2-ил)амино]-4-(дифторметил)бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 284, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

МС  $m/z$  339,0  $[M+H]^+$ .

[0464] F) 2-{5-Бром-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил}-4-(дифторметил)бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 284, стадия С, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (с, 1Н), 8,09-7,99 (м, 2Н), 7,91 (с, 1Н), 7,79 (д,  $J=8,1$  Гц, 1Н), 7,55 (д,  $J=8,4$  Гц, 1Н), 6,81 (т,  $J=1,0$  Гц, 1Н); МС  $m/z$  349,0  $[M+H]^+$ .

[0465] G) 4-(Дифторметил)-2-[5-(3-{[(2S)-1-(1Н-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 284, стадия D, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,75 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,26 (д,  $J=8,4$  Гц, 1Н), 8,13-8,06 (м, 2Н), 7,86-7,74 (м, 2Н), 7,64-7,57 (м, 2Н), 7,41-7,32 (м, 1Н), 7,06-6,66 (м, 2Н), 4,91-4,74 (м, 2Н), 4,69-4,58 (м, 1Н), 1,40-1,35 (м, 3Н); МС  $m/z$  473,1  $[M+H]^+$ .

[0466] **Пример 392**

4-Фтор-2-метокси-6-[6-(6-{[(2S)-1-(1Н-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}пиразин-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]бензонитрил

К смеси 2-бром-4-фтор-6-метоксибензонитрила (110 мг),  $(\text{Bpin})_2$  (182 мг),  $\text{KOAc}$  (140 мг) и толуола (10 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (39,0 мг). После перемешивания в атмосфере азота при  $100^\circ\text{C}$  в течение 3 ч смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

К смеси остатка 2-{3-бромимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-6-{[(2S)-1-(1Н-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}пиразина (92,0 мг)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (151 мг), DME (5,0 мл) и воды (1,0 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{amphos})\text{Cl}_2$  (16,0 мг). После перемешивания в атмосфере азота при  $80^\circ\text{C}$  в течение 1 ч смесь выливали в воду и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь  $\text{EtOAc}$ /гексан), хроматографией на колонке с силикагелем (NH, смесь  $\text{EtOAc}$ /гексан) и перекристаллизацией из смеси  $\text{EtOAc}$ /гексан с получением указанного в заголовке соединения (52,0 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,48 (с, 1Н), 8,95 (с, 1Н), 8,50 (д,  $J=9,5$  Гц, 1Н), 8,43 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 8,16 (д,  $J=9,5$  Гц, 1Н), 7,60 (дд,  $J=2,3, 9,6$  Гц, 1Н), 7,39 (дд,  $J=2,3, 10,9$  Гц, 1Н), 5,90-5,77 (м, 1Н), 5,04-4,94 (м, 1Н), 4,92-4,82 (м, 1Н), 4,04 (с, 3Н), 1,42 (д,  $J=6,4$  Гц, 3Н); МС  $m/z$  473,1  $[M+H]^+$ .

[0467] **Пример 393**

4-Фтор-2-метокси-6-[5-(6-{[(2S)-1-(1Н-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил]бензонитрил

[0468] A) 2-Амино-4,6-дифторбензонитрил

К раствору 2,4,6-трифторбензонитрила (10,5 г) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (80 мл) добавляли 28% водный раствор  $\text{NH}_3$  (45 мл). После перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 72 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь гасили водой и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь  $\text{EtOAc}$ /гексан) с получением указанного в заголовке соединения (4,58 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,31-6,18 (м, 2H), 4,68 (шир.с, 2H);  $m/z$  153,1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

[0469] В) 2-Амино-4-фтор-6-метоксибензонитрил и 2-амино-6-фтор-4-метоксибензонитрил

К раствору 2-амино-4,6-дифторбензонитрила (4,58 г) в ДМФА (50 мл) добавляли 28% раствор  $\text{NaOMe}$  в  $\text{MeOH}$  (7,9 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 72 ч. Смесь гасили водой при комнатной температуре и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь  $\text{EtOAc}$ /гексан) с получением 2-амино-4-фтор-6-метоксибензонитрила (1,92 г) и 2-амино-6-фтор-4-метоксибензонитрила (1,04 г).

Данные по 2-амино-4-фтор-6-метоксибензонитрилу.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6,32 (с, 2H), 6,14 (дт,  $J=2,2$ , 11,6 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H).

Данные по 2-амино-6-фтор-4-метоксибензонитрилу.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6,38 (с, 2H), 6,20-6,09 (м, 2H), 3,73 (с, 3H).

[0470] С) 2-[(6-Бром-3-нитропиридин-2-ил)амино]-4-фтор-6-метоксибензонитрил

К смеси 2-амино-4-фтор-6-метоксибензонитрила (1,93 г) и 2,6-дибром-3-нитропиридина (3,91 г) в ТГФ (60 мл) добавляли суспензию 60%  $\text{NaN}$  в масле (1,85 г) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь гасили водой при  $0^\circ\text{C}$  и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (4,95 г). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,50 (с, 1H), 8,49 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,60 (дд,  $J=2,3$ , 11,0 Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,07 (дд,  $J=2,2$ , 10,9 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H);  $m/z$  366,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0471] D) 2-{5-Бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил}-4-фтор-6-метоксибензонитрил

К смеси неочищенного 2-[(6-бром-3-нитропиридин-2-ил)амино]-4-фтор-6-метоксибензонитрила (1,90 г) и насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) в ТГФ (60 мл) и  $\text{EtOH}$  (10 мл) добавляли железо (3,46 г). Смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 14 ч. Смесь фильтровали через слой целита® и фильтрат экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении.

К смеси остатка и TsOH·H<sub>2</sub>O (391 мг) в ТГФ (40 мл) добавляли триэтилортоформиат (18 мл). После перемешивания при 100°C в течение 3 ч смесь концентрировали при пониженном давлении при 60°C. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (640 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,84 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,57-7,47 (м, 2H), 4,05 (с, 3H); m/z 346,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0472] Е) [3-(2-Циано-5-фтор-3-метоксифенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]бороновая кислота

К смеси 2-{5-бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил}-4-фтор-6-метоксибензонитрила (100 мг), (Bpin)<sub>2</sub> (87,6 мг), KOAc (84,7 мг) в толуоле (8,0 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (23,5 мг). После перемешивания в атмосфере азота при 100°C в течение 1 ч смесь фильтровали через целита<sup>®</sup>. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (90,0 мг). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС m/z 312,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0473] F) 4-Фтор-2-метокси-6-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил

К смеси неочищенной [3-(2-циано-5-фтор-3-метоксифенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]бороновой кислоты (90,0 мг) 2-бром-6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридина (98,0 мг) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (187 мг) в ТГФ (5,0 мл) и воде (0,50 мл) добавляли Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (20,3 мг). После перемешивания в атмосфере азота при 70°C в течение 1 ч смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, смесь EtOAc/гексан) и перекристаллизовали из смеси EtOAc/IPE с получением указанного в заголовке соединения (45,0 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,44 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,39 (с, 2H), 7,89-7,78 (м, 2H), 7,58-7,46 (м, 2H), 6,85-6,76 (м, 1H), 5,90-5,76 (м, 1H), 5,00-4,76 (м, 2H), 4,07 (с, 3H), 1,40 (д, J=6,3 Гц, 3H); МС m/z 472,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0474] **Пример 399**

4-[6-(4-Фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} фенил)имидазо[1,2-b]пиридин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбонитрил

[0475] А) 4-Хлор-2-метоксипиридин-3-карбонитрил

К охлажденной смеси диизопропиламина (3,30 г) в ТГФ (50 мл) в атмосфере аргона по каплям добавляли 1,6 М раствор n-BuLi в гексане (20 мл) при -78°C. Смесь перемешивали в атмосфере аргона при -78°C в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли смесь 2-метоксипиридин-3-карбонитрила (4,00 г) в ТГФ (25 мл). После перемешивания в атмосфере аргона при -78°C в течение 1 ч к смеси добавляли смесь гексахлорэтана (14,1 г)

в ТГФ (50 мл). Смесь нагревали до  $-40^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 15 мин. Смесь гасили водой (100 мл) при той же температуре и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,850 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,24 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,06 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,09-4,06 (м, 3H).

[0476] В) 4-[6-(4-Фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 321 с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,90-8,83 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,38-8,34 (м, 1H), 8,20-8,13 (м, 1H), 7,80-7,72 (м, 1H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,52-7,46 (м, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 4,98-4,82 (м, 2H), 4,78-4,63 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 1,48 (д,  $J=6,2$  Гц, 3H); МС  $m/z$  472,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0477] **Пример 409**

2-(Дифторметокси)-4-фтор-6-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

[0478] А) 2-Амино-6-(бензилокси)-4-фторбензонитрил

К смеси бензилового спирта (2,55 г) в ДМФА (30 мл) добавляли суспензию 60%  $\text{NaN}$  в масле (1,03 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин к смеси добавляли 2-амино-4,6-дифторбензонитрил (3,64 г). После перемешивания при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (660 мг) в виде белого твердого вещества.

МС  $m/z$  241,1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

[0479] В) трет-Бутил-N-[3-(бензилокси)-2-циано-5-фторфенил]-N-[(трет-бутокси)карбонил]карбамат

DMAP (16,6 мг) добавляли к смеси 2-амино-6-(бензилокси)-4-фторбензонитрила (0,660 г), TEA (825 мг) и  $(\text{Voc})_2\text{O}$  (1,30 г) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г).

МС  $m/z$  441,2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

[0480] С) трет-Бутил-N-[(трет-бутокси)карбонил]-N-(2-циано-5-фтор-3-гидроксифенил)карбамат

Смесь трет-бутил-N-[3-(бензилокси)-2-циано-5-фторфенил]-N-[(трет-бутокси)карбонил]карбамата (1,05 г) и 10% палладия на угле (100 мг) в EtOH (10 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 4 ч. Катализатор удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (840 мг). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС m/z 351,1 [M-H]<sup>-</sup>.

[0481] D) 2-Амино-6-(дифторметокси)-4-фторбензонитрил

К смеси трет-бутил-N-[(трет-бутокси)карбонил]-N-(2-циано-5-фтор-3-гидроксифенил)карбамата (840 мг), этилбромдифторацетата (966 мг) в ДМФА (10 мл) и воды (2,0 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,4 г). После перемешивания при 100°C в течение 1 ч смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ТГФ (2,0 мл) и к смеси добавляли ТФУ (2,0 мл). После перемешивания при 50°C в течение 15 ч смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (342 мг).

МС m/z 201,1 [M-H]<sup>-</sup>.

[0482] E) 2-Бром-6-(дифторметокси)-4-фторбензонитрил

К смеси 2-амино-6-(дифторметокси)-4-фторбензонитрила (672 мг), CuBr (1,42 г) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл) добавляли амилнитрит (1,35 г). Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили водой при комнатной температуре, разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита<sup>®</sup>. Фильтрат разделяли на два слоя и органический слой после промывки насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрирования при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,86 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 2H), 7,58 (дд, J=9,8, 2,2 Гц, 1H), 7,47 (т, J=79,0 Гц, 1H).

[0483] F) 2-(Дифторметокси)-4-фтор-6-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 392 с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,44 (с, 1H), 8,47 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,90-7,97 (м, 2H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,60-7,66 (м, 1H), 7,47 (т, J=72,0 Гц, 1H), 6,92-6,94 (м, 1H), 5,78-5,90 (м, 1H), 4,78-4,97 (м, 2H), 1,41 (д, J=6,4 Гц, 3H); МС m/z 508,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0484] **Пример 410**

4-Фтор-2-метокси-6-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-

ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 392 с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,44 (с, 1H), 8,44 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,21 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,97-7,88 (м, 1H), 7,79 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=2,3, 9,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=2,2, 10,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,89-5,76 (м, 1H), 5,00-4,89 (м, 1H), 4,88-4,76 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 1,40 (д, J=6,3 Гц, 3H); МС m/z 472,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0485] **Пример 412**

2-(Дифторметокси)-6-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]бензонитрил

[0486] А) 2-Бром-6-(дифторметокси)-4-фторбензонитрил

К смеси 2-амино-6-(дифторметокси)-4-фторбензонитрила (2,67 г), CuBr (5,66 г) в CH<sub>3</sub>CN (30 мл) добавляли амилнитрит (1,35 г). Смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили водой, разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита<sup>®</sup>. Фильтрат разделяли на два слоя и органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,28 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,69-7,78 (м, 2H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,47 (т, J=72,0 Гц, 1H).

[0487] В) 2-(Дифторметокси)-6-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 392 с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,43 (с, 1H), 8,38-8,41 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,95-7,99 (м, 3H), 7,63-7,65 (м, 3H), 7,63 (т, J=72 Гц, 1H), 7,44 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=2,0, 8,3 Гц, 1H), 4,95-5,03 (м, 1H), 4,70-4,89 (м, 2H), 1,36 (д, J=6,1 Гц, 3H); МС m/z 489,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0488] **Пример 413**

2-(Дифторметил)-6-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]бензонитрил

[0489] А) 2-Бром-1-(дифторметил)-3-нитробензол

Деохо-Fluor<sup>®</sup> (9,60 г) добавляли к смеси 2-бром-3-нитробензальдегида (5,00 г) в толуоле (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (5,40 г). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,15-8,19 (м, 1H), 7,94-7,97 (м, 1H), 7,77-7,82 (м, 1H), 7,26 (т, J=84,0 Гц, 1H).

## [0490] В) 2-(Дифторметил)-6-нитробензонитрил

К смеси 2-бром-1-(дифторметил)-3-нитробензола (2,00 г) в NMP (20 мл) добавляли LiBr (688 мг) и CuCN (851 мг). Смесь перемешивали в условиях микроволнового излучения при 200°C в течение 1 ч. Смесь выливали в воду, и нерастворимое вещество удаляли фильтрованием через слой целита®. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (540 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,54-8,57 (м, 1H), 8,23-8,26 (м, 1H), 8,10-8,16 (м, 1H), 7,41 (т, J=56,0 Гц, 1H).

## [0491] В) 2-Амино-6-(дифторметил)бензонитрил

Смесь 2-(дифторметил)-6-нитробензонитрила (540 мг) и 10% палладия на угле (60,0 мг) в EtOH (5,0 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 14 ч. Катализатор удаляли фильтрованием, и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (460 мг).

МС m/z 167,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## [0492] D) 2-Бром-6-(дифторметил)бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 409, стадия E, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,08-8,12 (м, 1H), 7,75-7,88 (м, 2H), 7,27 (т, J=54,0 Гц, 1H).

## [0493] E) 2-(Дифторметил)-6-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 392 с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,42 (с, 1H), 8,38-8,41 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,22-8,28 (м, 1H), 8,06-8,11 (м, 1H), 7,95-8,01 (м, 2H), 7,61-7,64 (м, 1H), 7,55-7,58 (м, 1H), 7,40-7,45 (м, 1H), 7,63 (т, J=54,0 Гц, 1H), 7,04-7,08 (м, 1H), 4,95-5,03 (м, 1H), 4,70-4,89 (м, 2H), 1,30 (д, J=6,1 Гц, 3H); МС m/z 473,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## [0494] Пример 416

4-Фтор-2-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензонитрил

## [0495] A) 2-{{Пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}-6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиримидин

Смесь 2-бром-6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиримидина (510 мг), 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (549 мг), (Bpin)<sub>2</sub> (2,27 г), cataCXium® A (256 мг), Pd(OAc)<sub>2</sub> (80,3 мг) и CsF (1,35 г) в ТГФ (10 мл) и воде (2,5 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 120°C в течение 2 ч. Смесь распределяли между EtOAc и водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали



хроматографией на колонке с силикагелем (NH, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (133 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,76 (дд,  $J=0,9, 7,3$  Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,19-8,14 (м, 2H), 7,83-7,75 (м, 2H), 6,83 (дд,  $J=0,8, 8,2$  Гц, 1H), 6,75 (дд,  $J=0,8, 2,4$  Гц, 1H), 5,86-5,76 (м, 1H), 4,89-4,82 (м, 1H), 4,77-4,70 (м, 1H), 1,49 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H); МС  $m/z$  323,1  $[\text{M}+1]^+$ .

[0496] В) 2-{3-Бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}-6-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}пиридин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 1, стадия G, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,30 (дд,  $J=0,7, 7,5$  Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,87-7,78 (м, 2H), 6,85 (дд,  $J=0,7, 8,2$  Гц, 1H), 5,82 (дт,  $J=3,6, 6,6$  Гц, 1H), 4,89-4,81 (м, 1H), 4,78-4,70 (м, 1H), 1,49 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H); МС  $m/z$  401,1, 403,1  $[\text{M}+1]^+$ .

[0497] С) 4-Фтор-2-[5-(6-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 1, стадия H, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,45 (с, 1H), 9,40 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,12-8,04 (м, 4H), 7,99-7,93 (м, 1H), 7,42 (дт,  $J=2,7, 8,4$  Гц, 1H), 6,98 (дд,  $J=0,7, 8,2$  Гц, 1H), 5,87 (дт,  $J=3,5, 6,6$  Гц, 1H), 5,00-4,91 (м, 1H), 4,88-4,79 (м, 1H), 1,42 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H); МС  $m/z$  442,2  $[\text{M}+1]^+$ .

[0498] **Пример 417**

2-(Дифторметил)-4-фтор-6-[6-(6-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}пиридин-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]бензонитрил

[0499] А) 2-Бром-1-(дифторметил)-5-фтор-3-нитробензол

К смеси 1-бром-2-(дифторметил)-4-фторбензола (4,70 г) и серной кислоты (30 мл) добавляли азотную кислоту (2,7 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 4 ч смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения, содержащего региоизомер (4,10 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,33 (дд,  $J=2,9, 7,8$  Гц, 1H), 7,94 (дд,  $J=3,0, 8,5$  Гц, 1H), 7,26 (т,  $J=53,5$  Гц, 1H).

[0500] В) 2-(Дифторметил)-4-фтор-6-нитробензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 413, стадия B, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,58 (дд,  $J=2,6, 8,3$  Гц, 1H), 8,24 (дд,  $J=2,5, 8,0$  Гц, 1H), 7,40 (т,  $J=53,4$  Гц, 1H).

[0501] В) 2-Амино-6-(дифторметил)-4-фторбензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 413, стадия C, с

получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,04 (т,  $J=54,3$  Гц, 1H), 6,77-6,63 (м, 4H);  $m/z$  185,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0502] D) 2-Бром-6-(дифторметил)-4-фторбензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 409, стадия E, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,20 (дд,  $J=2,5, 8,2$  Гц, 1H), 7,82 (дд,  $J=2,3, 8,7$  Гц, 1H), 7,26 (т,  $J=53,9$  Гц, 1H).

[0503] E) 2-(Дифторметил)-4-фтор-6-[6-(6- $\{[(2S)-1-(1H\text{-тетразол-1-ил})\text{пропан-2-ил}]\text{окси}\}$  пиридин-2-ил)имидазо[1,2- $b$ ]пиридазин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 392 с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,44 (с, 1H), 8,47 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,30-8,18 (м, 2H), 7,94-7,86 (м, 2H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,39 (т,  $J=53,8$  Гц, 1H), 6,99-6,90 (м, 1H), 5,92-5,73 (м, 1H), 4,98-4,90 (м, 1H), 4,88-4,77 (м, 1H), 1,41 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H);  $m/z$  492,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0504] **Пример 426**

2-Ацетил-6-[6-(3- $\{[(2S)-1-(1H\text{-тетразол-1-ил})\text{пропан-2-ил}]\text{окси}\}$  фенил)имидазо[1,2- $b$ ]пиридазин-3-ил]бензонитрил

[0505] A) 2-Ацетил-6-аминобензонитрил

К смеси 2-амино-6-бромбензонитрила (1,00 г) и трибутил(1-этоксивинил)олова (2,19 г) в толуоле (20 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (177 мг). После перемешивания в атмосфере аргона при  $100^\circ\text{C}$  в течение 4 ч к смеси добавляли 1 Н водный раствор  $\text{HCl}$  при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч смесь выливали в воду и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (820 мг). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС  $m/z$  161,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0506] B) 2-Ацетил-6-бромбензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 409, стадия E, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,15-8,18 (м, 1H), 8,10-8,14 (м, 1H), 7,75-7,80 (м, 1H), 2,65 (с, 3H).

[0507] C) 2-Ацетил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

К смеси 2-ацетил-6-бромбензонитрила (510 мг),  $(\text{Bpin})_2$  (1,15 г),  $\text{KOAc}$  (445 мг) в толуоле (10 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (185 мг). Смесь перемешивали в атмосфере азота при  $100^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Смесь пропускали через слой целита<sup>®</sup> для удаления нерастворимых веществ и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке неочищенного соединения (620 мг). Неочищенный продукт использовали на

следующей стадии без дополнительной очистки.

МС  $m/z$  272,0  $[M+H]^+$  (обнаружено в виде бороновой кислоты).

[0508] D) 2-Ацетил-6-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 121, стадия С, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,42 (с, 1H), 8,37-8,40 (м, 1H), 8,26-8,29 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,00-8,06 (м, 1H), 7,92-7,95 (м, 1H), 7,56-7,61 (м, 2H), 7,36-7,45 (м, 1H), 7,02-7,07 (м, 1H), 4,95-5,03 (м, 1H), 4,70-4,89 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 1,31 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H); МС  $m/z$  465,1  $[M+H]^+$ .

[0509] **Пример 427**

2-(1,1-Дифторэтил)-6-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 413, стадия А, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,42 (с, 1H), 8,39 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,16 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,89 -8,01 (м, 3H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,51-7,56 (м, 1H), 7,40-7,45 (м, 1H), 7,04-7,09 (м, 1H), 4,95-5,03 (м, 1H), 1H), 4,70-4,89 (м, 2H), 2,18 (т,  $J=19,1$  Гц, 3H), 1,31 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H); МС  $m/z$  487,1  $[M+H]^+$ .

[0510] **Пример 435**

2-[6-(4-Фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-(фторметокси)пиридин-3-карбонитрил

[0511] A) 2-[6-(4-Фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил

Смесь 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрила (604 мг),  $\text{TMSCl}$  (2,78 г) и  $\text{NaI}$  (959 мг) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 мл) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. Затем к смеси добавляли 5% водный раствор  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли  $\text{EtOAc}$  и водой. Смесь перемешивали некоторое время при комнатной температуре и затем осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (373 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,58 (шир.с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,47 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,08 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,97 (шир.с, 1H), 7,88 (дд,  $J=2,0, 8,1$  Гц, 1H), 7,74 (ддд,  $J=2,1, 4,4, 8,6$  Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J=8,6, 11,0$  Гц, 1H), 6,44 (шир.с, 1H), 5,07 (дт,  $J=3,5, 6,7$  Гц, 1H), 4,96-4,88 (м, 1H), 4,87-4,79 (м, 1H), 1,38 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H); МС  $m/z$  458,3  $[M+1]^+$ .

[0512] B) 2-[6-(4-Фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-(фторметокси)пиридин-3-карбонитрил

Смесь 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-

карбонитрила (200 мг), фторметил 4-метилбензолсульфоната (445 мг) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (426 мг) в ДМФА (6,0 мл) перемешивали при 70°C в течение 16,5 ч. Смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь MeOH/EtOAc) и перекристаллизацией из EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (108 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,39 (с, 1H), 8,96 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,44 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=2,1, 8,1 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J=2,0, 4,3, 8,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,6, 11,0 Гц, 1H), 6,36-6,11 (м, 2H), 5,11-5,00 (м, 1H), 4,94-4,88 (м, 1H), 4,86-4,78 (м, 1H), 1,38 (д, J=6,1 Гц, 3H); МС m/z 490,3 [M+1]<sup>+</sup>.

[0513] **Пример 447**

4-Фтор-2-[6-(5-фтор-6-{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-метоксибензонитрил

[0514] А) 6-Бром-3-фтор-2-{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} пиридин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 326, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (с, 1H), 7,29-7,20 (м, 4H), 7,06 (дд, J=2,8, 8,2 Гц, 1H), 5,57 (дкв, J=3,7, 6,4 Гц, 1H), 4,84-4,77 (м, 1H), 4,74-4,67 (м, 1H), 1,45 (д, J=6,3 Гц, 3H); МС m/z 302,0, 304,0 [M+1]<sup>+</sup>.

[0515] В) 3-Фтор-6-{имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} пиридин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 298, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (с, 1H), 8,06-7,97 (м, 3H), 7,92-7,88 (м, 1H), 7,81 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,3, 9,4 Гц, 1H), 5,83-5,72 (м, 1H), 4,91-4,85 (м, 1H), 4,81-4,73 (м, 1H), 1,56 (д, J=6,3 Гц, 3H); МС m/z 341,2 [M+1]<sup>+</sup>.

[0516] С) 6-{3-Бромимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-3-фтор-2-{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} пиридин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 1, стадия G, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (с, 1H), 8,13 (дд, J=3,2, 8,3 Гц, 1H), 8,05-8,01 (м, 1H), 7,98-7,94 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,55 (дд, J=8,3, 9,4 Гц, 1H), 5,82-5,73 (м, 1H), 4,92-4,84 (м, 1H), 4,82-4,73 (м, 1H), 1,56 (д, J=6,3 Гц, 3H); МС m/z 419,0, 421,0 [M+1]<sup>+</sup>.

[0517] D) 4-Фтор-2-[6-(5-фтор-6-{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-метоксибензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 321 с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,42 (с, 1H), 8,44 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,16 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,97 -7,87 (м, 1H), 7,84-7,76 (м, 1H), 7,55 (дд, J=2,1, 9,4 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=1,8, 10,9 Гц, 1H), 5,99-5,86 (м, 1H), 5,03-4,92 (м, 1H), 4,92-4,81 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 1,45

(д, J=6,3 Гц, 3H); МС m/z 490,3 [M+1]<sup>+</sup>.

[0518] **Пример 448**

4-Хлор-2-метокси-6-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиразин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил

[0519] А) 2-Бром-5-хлор-1-метокси-3-нитробензол

К смеси 4-хлор-2-метокси-6-нитроанилина (23,4 г) в CH<sub>3</sub>CN (200 мл) добавляли 48% водный раствор HBr (96,8 г). Затем к смеси порциями добавляли раствор NaNO<sub>2</sub> (8,69 г) в воде (100 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси порциями добавляли CuBr (19,7 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток пропускали через слой NH силикагеля с получением указанного в заголовке соединения (23,5 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J=2,3 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H).

[0520] В) 4-Хлор-2-метокси-6-нитробензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 413, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,02 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,06 (с, 3H).

[0521] В) 2-Амино-4-хлор-6-метоксибензонитрил

К смеси 4-хлор-2-метокси-6-нитробензонитрила (7,46 г) и AcOH (100 мл) добавляли железо (19,5 г). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через слой целита® и фильтрат экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (4,60 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 6,42 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,32 (шир.с, 2H), 6,31 (д, J=1,7 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H).

[0522] D) 2-[(6-Бром-3-нитропиридин-2-ил)амино]-4-хлор-6-метоксибензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 284, стадия А, с получением указанного в заголовке соединения.

МС m/z 384,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0523] Е) 2-{{5-Бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил}}-4-хлор-6-метоксибензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 284, стадии В и С, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,83 (с, 1H), 8,23 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,68 (с, 2H), 7,63 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H); МС m/z 364,8 [M+H]<sup>+</sup>.

[0524] F) 2-Бром-6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиразин

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 326, стадия В, с

получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 5,56-5,59 (м, 1H), 4,75-4,83 (м, 1H), 4,66-4,74 (м, 1H), 1,44 (д, J=6,4 Гц, 3H); МС m/z=285,2, 286,7 [M+H]<sup>+</sup>.

[0525] G) 4-Хлор-2-метокси-6-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиразин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 393, стадии E и F, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,48 (с, 1H), 8,95 (д, J=8,1 Гц, 2H), 8,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,74 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,89-5,79 (м, 1H), 5,02-4,83 (м, 2H), 4,18-4,06 (м, 3H), 1,42 (д, J=6,3 Гц, 3H); МС m/z 489,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0526] **Пример 452**

4-Фтор-2-метокси-6-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил

[0527] A) 2-{6-Хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-4-фтор-6-метоксибензонитрил

К смеси 2-бром-4-фтор-6-метоксибензонитрила (301 мг), 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (205 мг), KOAc (256 мг) и ксилола (30 мл) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (151 мг). После перемешивания в атмосфере азота при 130°C в течение 14 ч смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) и промывали ИРЕ с получением указанного в заголовке соединения (236 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,54 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=2,3, 9,4 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=2,3, 10,9 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H); МС m/z 302,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0528] B) (2S)-1-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)пропан-2-ол

Смесь 1,2,4-триазола (2,00 г) и (S)-(-)-пропиленоксида (1,85 г) перемешивали при 32°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (2,40 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 4,15-4,30 (м, 2H), 4,00-4,10 (м, 1H), 3,45 (д, J=4,0 Гц, 1H), 1,26 (д, J=6,4 Гц, 3H).

[0529] C) 2-Бром-6-{{(2S)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин

К смеси (2S)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола (271 мг) и ТГФ (5,0 мл) добавляли суспензию 60% NaN в масле (92,0 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин к смеси добавляли 2,6-дибромпиридин (499 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 суток к смеси добавляли суспензию 60% NaN в масле (92,0 мг). После перемешивания при 70°C в течение 2 ч смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь EtOAc/гексан) с

получением указанного в заголовке соединения (287 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,49 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,62 (дд,  $J=7,6, 8,1$  Гц, 1H), 7,19 (дд,  $J=0,6, 7,5$  Гц, 1H), 6,78 (дд,  $J=0,6, 8,2$  Гц, 1H), 5,46-5,36 (м, 1H), 4,51-4,44 (м, 2H), 1,28 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H); МС  $m/z$  282,9, 284,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0530] D) 4-Фтор-2-метокси-6-[6-(6- $\{[(2\text{S})-1-(1\text{H}-1,2,4\text{-триазол-1-ил})\text{пропан-2-ил}]\text{окси}\}$  пиридин-2-ил)имидазо[1,2- $b$ ]пиридазин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 298, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,52 (с, 1H), 8,44 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,23 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 7,96 -7,87 (м, 2H), 7,79 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,56 (дд,  $J=2,2, 9,5$  Гц, 1H), 7,37 (дд,  $J=2,3, 10,9$  Гц, 1H), 6,92 (дд,  $J=0,6, 8,1$  Гц, 1H), 5,82-5,67 (м, 1H), 4,60-4,52 (м, 2H), 4,03 (с, 3H), 1,39 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H);  $m/z$  471,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0531] **Пример 466**

4-(Фторметокси)-2-[6-(3- $\{[(2\text{S})-1-(1\text{H}-\text{тетразол-1-ил})\text{пропан-2-ил}]\text{окси}\}$  фенил)имидазо[1,2- $b$ ]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

[0532] A) 4-Оксо-2-[6-(3- $\{[(2\text{S})-1-(1\text{H}-\text{тетразол-1-ил})\text{пропан-2-ил}]\text{окси}\}$  фенил)имидазо[1,2- $b$ ]пиридазин-3-ил]-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 435, стадия А, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,46 (с, 1H), 8,45 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,06 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 8,0-7,94 (м, 1H), 7,71-7,65 (м, 2H), 7,46 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,09 (дд,  $J=2,1, 7,8$  Гц, 1H), 6,54-6,36 (м, 1H), 5,10-4,96 (м, 1H), 4,92-4,83 (м, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 1,34 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H), NH не отнесен;  $m/z$  440,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0533] B) 4-(Фторметокси)-2-[6-(3- $\{[(2\text{S})-1-(1\text{H}-\text{тетразол-1-ил})\text{пропан-2-ил}]\text{окси}\}$  фенил)имидазо[1,2- $b$ ]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 435, стадия В, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,44 (с, 1H), 8,96 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,42 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,00 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,68-7,59 (м, 3H), 7,44 (т,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,24 (д,  $J=51,5$  Гц, 2H), 5,05-4,94 (м, 1H), 4,92-4,83 (м, 1H), 4,81-4,73 (м, 1H), 1,34 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H);  $m/z$  472,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0534] **Пример 467**

6-Фтор-2-[6-(3- $\{[(2\text{S})-1-(1\text{H}-\text{тетразол-1-ил})\text{пропан-2-ил}]\text{окси}\}$  фенил)имидазо[1,2- $b$ ]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

[0535] A) 2-Хлор-6-фторпиридин-3-карбонитрил

К смеси 2,6-дихлорпиридин-3-карбонитрила (1,68 г) в ДМСО (15 мл) порциями добавляли KF (1,81 г) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем

(смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (175 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,63 (дд,  $J=8,1$ , 8,8 Гц, 1H), 7,80 (дд,  $J=1,2$ , 8,1 Гц, 1H).

[0536] В) 6-Фтор-2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 321 с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,44 (с, 1H), 8,78 (дд,  $J=7,6$ , 8,5 Гц, 1H), 8,43 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,05 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,73-7,63 (м, 2H), 7,56 (дд,  $J=3,0$ , 8,6 Гц, 1H), 7,45 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 5,06-4,95 (м, 1H), 4,91-4,71 (м, 2H), 1,34 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H);  $m/z$  442,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0537] **Пример 472**

4-Фтор-2-гидрокси-6-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил

К раствору 1-додекантиола (858 мг) в DCM (12 мл) добавляли  $\text{AlCl}_3$  (565 мг) при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли 4-фтор-2-метокси-6-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил (100 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 14,5 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь распределяли между EtOAc и 0,1 Н водным раствором HCl. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь MeOH/EtOAc), и затем препаративной ВЭЖХ (смесь вода/ $\text{CH}_3\text{CN}$ , содержащий 0,1% ТФУ). Нужную фракцию нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10,7 мг) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,44 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,38-8,31 (м, 2H), 7,91-7,87 (м, 1H), 7,85-7,79 (м, 1H), 6,81 (дд,  $J=1,1$ , 7,9 Гц, 1H), 6,79-6,65 (м, 1H), 6,62-6,46 (м, 1H), 5,88-5,76 (м, 1H), 4,99-4,90 (м, 1H), 4,87-4,79 (м, 1H), 1,40 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H) (протон OH не обнаружили); MS  $m/z$  458,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0538] **Пример 473**

2-[6-(4-Фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-(метокси- $d_3$ )пиридин-3-карбонитрил

Смесь 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил (161 мг), иодметан- $d_3$  (152 мг) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (97,1 мг) в ДМФА (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали 5% водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном



давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (23,8 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,40 (с, 1H), 8,85 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 8,42 (д,  $J=9,4$  Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,01 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 7,88 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,76-7,67 (м, 1H), 7,48-7,36 (м, 2H), 5,03 (дд,  $J=3,2, 6,0$  Гц, 1H), 4,97-4,88 (м, 1H), 4,87-4,77 (м, 1H), 1,38 (д,  $J=5,9$  Гц, 3H); МС  $m/z$  475,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0539] **Пример 474**

4-Фтор-2-(метокси- $d_3$ )-6-[5-(6- $\{[(2S)$ -1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 473 с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,44 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,39 (с, 2H), 7,87-7,80 (м, 2H), 7,59-7,47 (м, 2H), 6,86-6,78 (м, 1H), 5,91-5,77 (м, 1H), 5,00-4,89 (м, 1H), 4,87-4,78 (м, 1H), 1,40 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H); МС  $m/z$  475,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0540] **Пример 475**

2-[6-(4-Фтор-3- $\{[(2R)$ -1-фтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил

[0541] А) 1-[(2R)-2-(5-Бром-2-фторфенокси)-3-фторпропил]-1H-тетразол

Смесь (2R)-2-(5-бром-2-фторфенокси)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-1-ола (386 мг), нонафторбутансульфонилфторида (2,19 г), триэтиламина тригидрофторида (1,16 г) и ТЕА (1,46 г) в ТГФ (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (376 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,77 (с, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,09 (дд,  $J=2,3, 7,3$  Гц, 1H), 6,98 (дд,  $J=8,8, 10,7$  Гц, 1H), 4,96-4,80 (м, 2H), 4,79-4,63 (м, 2H), 4,61-4,46 (м, 1H); МС  $m/z$  319,1, 321,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0542] В) 2-[6-(4-Фтор-3- $\{[(2R)$ -1-фтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил

Смесь 1-[(2R)-2-(5-бром-2-фторфенокси)-3-фторпропил]-1H-тетразола (124 мг),  $(\text{Brin})_2$  (118 мг),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (15,8 мг) и KOAc (76,2 мг) в DME (4,0 мл) перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 2 ч. Затем смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении.

Смесь остатка, 2-{6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-4-метоксипиридин-3-карбонитрила (100 мг),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (20,2 мг) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (143 мг) в ТГФ (10 мл) и воде (1,0 мл) перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 4 ч. Затем смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (13,9 мг) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,43 (с, 1H), 8,86 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,44 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,00 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=2,0, 8,1 Гц, 1H), 7,74 (ддд, J=2,1, 4,4, 8,5 Гц, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 5,33-5,19 (м, 1H), 5,09-4,96 (м, 2H), 4,96-4,64 (м, 2H), 4,11 (с, 3H); MS m/z 490,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0543] **Пример 477**

2-[6-(4-Фтор-3-{{[(2R)-1-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил

[0544] А) Метил-(2R)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-гидроксипропаноат

К смеси метил(2R)-2,3-дигидроксипропаноата (6,88 г) в DCM (45 мл) добавляли имидазол (7,80 г) и TBSCl (9,50 г) при 0°C. После перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч смесь выливали в воду и экстрагировали DCM. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (9,19 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 4,20-4,24 (м, 1H), 3,87-3,92 (м, 1H), 3,84-3,86 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,02 (д, J=7,6 Гц, 1H), 0,87 (с, 9H), 0,05 (д, J=6,0 Гц, 6H).

[0545] В) Метил (2S)-2-(5-бром-2-фторфенокси)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропаноат

К смеси метил (2R)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-гидроксипропаноата (9,10 г), 5-бром-2-фторфенола (4,94 г), PPh<sub>3</sub> (10,2 г) в ТГФ (100 мл) добавляли DIAD (7,85 г) при 0°C. После перемешивания в атмосфере азота при 10°C в течение 12 ч смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,06-7,12 (м, 2H), 6,96 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,73 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,09 (д, J=4,8 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,08 (д, J=7,6 Гц, 6H).

[0546] С) (2R)-2-(5-Бром-2-фторфенокси)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропан-1-ол

К раствору (2S)-2-(5-бром-2-фторфенокси)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропаноата (10,0 г) в ТГФ (40 мл) и MeOH (60 мл) порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (2,49 г) при 0°C. После перемешивания при 10°C в течение 12 ч смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и водой при 0°C и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (8,90 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,29 (дд,  $J=7,6, 2,4$  Гц, 1H), 7,02-7,08 (м, 1H), 6,91-6,98 (м, 1H), 4,30-4,38 (м, 1H), 3,82-3,92 (м, 4H), 0,88 (с, 9H), 0,62 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H) (протон OH не обнаружили).

[0547] D) (2S)-2-(5-Бром-2-фторфенокси)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропилметансульфонат

К раствору (2R)-2-(5-бром-2-фторфенокси)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропан-1-ола (8,90 г) и ТЕА (4,75 г) в ТГФ (80 мл) по каплям добавляли  $\text{MsCl}$  (5,27 г) при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания в атмосфере азота при  $10^\circ\text{C}$  в течение 1 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (9,77 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,24 (дд,  $J=7,2, 2,4$  Гц, 1H), 7,06-7,12 (м, 1H), 6,97 (дд,  $J=10,8, 8,8$  Гц, 1H), 4,42-4,55 (м, 3H), 3,80-3,89 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,61 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H).

[0548] E) 1-[(2R)-2-(5-Бром-2-фторфенокси)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропил]-1H-тетразол

К смеси (2S)-2-(5-бром-2-фторфенокси)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропилметансульфоната (9,77 г) и 1H-тетразола (2,99 г) в ДМФА (80 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,90 г). После перемешивания в атмосфере азота при  $80^\circ\text{C}$  в течение 12 ч смесь выливали в воду и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь  $\text{EtOAc/PE}$ ) с получением указанного в заголовке соединения (3,30 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,76 (с, 1H), 7,08-7,13 (м, 2H), 6,91-6,97 (м, 1H), 4,84-4,89 (м, 1H), 4,72-4,79 (м, 1H), 4,56-4,64 (м, 1H), 3,71-3,82 (м, 2H), 0,90 (с, 9H), 0,62 (д,  $J=7,6$  Гц, 6H).

[0549] F) (2R)-2-(5-Бром-2-фторфенокси)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-1-ол  
К смеси 1-[(2R)-2-(5-бром-2-фторфенокси)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропил]-1H-тетразола (3,30 г) в ТГФ (30 мл) добавляли 1M раствор ТВАФ в ТГФ (15 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания в атмосфере азота при  $10^\circ\text{C}$  в течение 12 ч смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и водой и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь  $\text{EtOAc/PE}$ ) с получением указанного в заголовке соединения (2,16 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,78 (с, 1H), 7,10-7,15 (м, 1H), 7,08 (дд,  $J=7,2, 2,0$  Гц, 1H), 6,97 (дд,  $J=10,8, 8,8$  Гц, 1H), 4,86-4,90 (м, 2H), 4,60-4,68 (м, 1H), 3,76-3,89 (м, 2H), 2,36 (шир.с, 1H); MS  $m/z$  317,1, 319,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0550] G) (2R)-2-[2-Фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-1-ол

К смеси (2R)-2-(5-бром-2-фторфенокси)-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-1-ола (300 мг) и (Bpin)<sub>2</sub> (360 мг) в ДМСО (4,0 мл) добавляли KOAc (186 мг) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35,0 мг). После перемешивания в атмосфере азота при 100°C в течение 2 ч смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (262 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (с, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,34 (дд, J=8,8, 1,2 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=11,2, 8,0 Гц, 1H), 4,83-4,93 (м, 2H), 4,66-4,71 (м, 1H), 3,73-3,85 (м, 2H), 1,33 (с, 12H) (протон OH не обнаружили).

[0551] Н) 2-[6-(4-Фтор-3-{{(2R)-1-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил

К смеси (2R)-2-[2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-1-ола (262 мг) и 2-{6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-4-метоксипиридин-3-карбонитрила (137 мг) в DME (3,0 мл) и воде (0,30 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (313 мг) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (55,0 мг). После перемешивания в атмосфере азота при 70°C в течение 4 ч смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг) в виде твердого желтого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,39 (с, 1H), 8,85 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,67-7,72 (м, 1H), 7,43 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=10,8, 8,4 Гц, 1H), 5,25 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,90-4,94 (м, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,74-3,80 (м, 1H), 3,65-3,71 (м, 1H); МС m/z 488,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0552] Пример 478

2-[6-(4-Фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}амино}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил

[0553] А) N-(5-Бром-2-фторфенил)-4-нитробензол-1-сульфонамид

К смеси 4-нитробензолсульфонилхлорида (6,41 г) в DCM (55 мл) добавляли 5-бром-2-фторанилин (5,00 г) и пиридин (2,50 г) при 0°C. После перемешивания в атмосфере азота при 10°C в течение 12 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (9,00 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31-8,34 (м, 2H), 7,96-7,99 (м, 2H), 7,79 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,27-7,29 (м, 1H), 6,91 (дд, J=10,0, 8,8 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H).

[0554] В) трет-Бутил N-[(2S)-2-[N-(5-бром-2-фторфенил)4-нитробензолсульфонамидо]пропил]карбамат

К смеси N-(5-бром-2-фторфенил)-4-нитробензол-1-сульфонамида (5,00 г), трет-

бутил N-[(2R)-2-гидроксипропил]карбамата (2,57 г) и  $\text{PPh}_3$  (5,24 г) в ТГФ (50 мл) добавляли DIAD (4,04 г) при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания в атмосфере азота при  $10^\circ\text{C}$  в течение 12 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь  $\text{EtOAc}/\text{PE}$ ) с получением указанного в заголовке соединения (3,20 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,31-8,36 (м, 2H), 7,86-7,99 (м, 2H), 7,54-7,27 (м, 1H), 7,25-7,01 (м, 2H), 6,81-6,91 (м, 1H), 3,02-3,31 (м, 2H), 2,53-2,85 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,02-1,11 (м, 3H).

[0555] С) N-[(2S)-1-Аминопропан-2-ил]-N-(5-бром-2-фторфенил)-4-нитробензол-1-сульфонамида гидрохлорид

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 325, стадия С, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,47 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 8,05-8,19 (м, 5H), 7,76-7,81 (м, 1H), 7,31-7,55 (м, 2H), 4,46-4,63 (м, 1H), 2,91-3,05 (м, 1H), 2,71-2,81 (м, 1H), 0,95-1,11 (м, 3H); МС  $m/z$  432,0, 434,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0556] D) N-[(2S)-2-[N-(5-Бром-2-фторфенил)4-нитробензолсульфонамидо]пропил]формамид

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 325, стадия D, с получением указанного в заголовке соединения.

МС  $m/z$  460,0, 462,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0557] E) N-(5-Бром-2-фторфенил)-4-нитро-N-[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]бензол-1-сульфонамид

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 325, стадия E, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,72 (с, 1H), 8,34 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,81 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,56-7,60 (м, 1H), 6,96-7,24 (м, 2H), 4,66-4,76 (м, 2H), 4,35-4,42 (м, 1H), 1,15-1,31 (м, 3H).

[0558] F) N-[2-Фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-нитро-N-[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]бензол-1-сульфонамид

Реакцию и очистку проводили в соответствии с примером 57, стадия E, с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (с, 1H), 8,31 (д,  $J=9,2$  Гц, 2H), 7,82-7,91 (м, 3H), 7,43-7,71 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 4,56-4,91 (м, 2H), 4,30-4,41 (м, 1H), 1,33 (с, 12H), 1,24-1,28 (м, 3H); МС  $m/z$  533,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0559] G) 2-Фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]анилин

К смеси меркаптоуксусной кислоты (125 мг), N-[2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-нитро-N-[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]бензол-1-сульфонамида (240 мг) в ДМФА (4,0 мл) добавляли  $\text{LiOH}$  (49,0 мг). После перемешивания в атмосфере азота при  $10^\circ\text{C}$  в течение 4 ч смесь гасили насыщенным водным раствором

NaHCO<sub>3</sub> и водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (65,0 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (с, 1H), 7,18-7,22 (м, 1H), 7,10 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=12,0, 8,0 Гц, 1H), 4,51-4,67 (м, 2H), 4,09-4,14 (м, 1H), 1,34 (с, 12H), 1,27 (д, J=6,4 Гц, 3H) (протон NH не обнаружили); МС m/z 348,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0560] Н 2-[6-(4-Фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}амино}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил

К смеси 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]анилина (65,0 мг) и 2-{{6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}-4-метоксипиридин-3-карбонитрила (36,0 мг) в DME (1,0 мл) и воде (0,10 мл) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (14,0 мг) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (81,0 мг). После перемешивания в атмосфере азота при 70°C в течение 4 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь MeOH/DCM) и затем препаративной ТСХ (смесь MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (13,0 мг) в виде твердого желтого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,32 (с, 1H), 8,85 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,38 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,95 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,40-7,49 (м, 2H), 7,17-7,28 (м, 2H), 5,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,61-4,73 (м, 2H), 4,16-4,25 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 1,21 (д, J=6,4 Гц, 3H); МС m/z 471,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0561] Соединения из примеров с 1 по 486 в следующей таблице 1 были получены в соответствии со способами, описанными в вышеуказанных примерах, или способами, аналогичными им. МС соединений из примеров 1-486 показаны в следующей таблице 1. МС в таблицах означает фактическое измеренное значение.

[0562]

| Номер примера | Наименование по IUPAC                                                                                                            | Активность | МС    |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------|
| 1             | 3-[5-(4-циано-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-N-[2-(диэтиламино)этил]бензамид | В          | 564.9 |
| 2             | метил 3-[5-(4-циано-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензоат                    | С          | 481.2 |

|    |                                                                                                                                     |   |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 3  | 1-[(2S)-2-{2-фтор-5-[3-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]феноксипропил]-1H-тетразол                                        | A | 422.2 |
| 4  | 2-[5-(4-фтор-3-[[2S]-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]пиридин                               | A | 417.2 |
| 5  | 1-[(2S)-2-(2-фтор-5-{3-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}феноксипропил)-1H-тетразол                                                | A | 416.2 |
| 6  | метил 3-[5-(4-фтор-3-[[2S]-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензоат                         | A | 474.2 |
| 7  | 3-[5-(4-фтор-3-[[2S]-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензойная кислота                     | A | 460.1 |
| 8  | N-этил-3-[5-(4-фтор-3-[[2S]-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид                       | A | 487.2 |
| 9  | 3-[5-(4-фтор-3-[[2S]-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-N-(3-метоксипропил)бензамид          | A | 531.2 |
| 10 | 4-(1-{3-[5-(4-фтор-3-[[2S]-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензоил}пиперидин-4-ил)морфолин | A | 612.3 |
| 11 | 3-[5-(4-циано-3-[[2S]-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси)фенил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-N-[2-(диэтиламино)этил]бензамид    | C | 565.2 |
| 12 | N-[2-(диэтиламино)этил]-3-[5-(4-фтор-3-[[2S]-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси)фенил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензамид     | A | 558.2 |
| 13 | метил 3-[5-(4-фтор-3-[[2S]-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси)фенил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензоат                        | A | 474.2 |

|    |                                                                                                                             |   |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 14 | метил 2-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин-4-карбоксилат | A | 475.2 |
| 15 | 4-{{4-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил}фенил}морфолин                  | B | 483.2 |
| 16 | 3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]бензойная кислота                   | A | 442.2 |
| 17 | 1-{{(2S)-2-{{2-фтор-5-[3-(тиофен-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]феноксис}пропил}-1H-тетразол                               | B | 421.1 |
| 18 | 1-{{(2S)-2-{{2-фтор-5-[3-(фуран-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]феноксис}пропил}-1H-тетразол                             | A | 406.0 |
| 19 | 1-{{(2S)-2-{{2-фтор-5-[3-(фуран-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]феноксис}пропил}-1H-тетразол                             | A | 406.1 |
| 20 | 3-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиридин                      | A | 417.0 |
| 21 | 4-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиридин                      | A | 417.0 |
| 22 | 5-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиримидин                    | A | 418.1 |
| 23 | 1-{{(2S)-2-{{2-фтор-5-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]феноксис}пропил}-1H-тетразол                | A | 420.0 |
| 24 | 1-{{(2S)-2-{{2-фтор-5-[3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]феноксис}пропил}-1H-тетразол                | B | 420.0 |



|    |                                                                                                                      |   |       |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 25 | 1-[(2S)-2-{2-фтор-5-[3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропил]-1H-тетразол            | A | 420.0 |
| 26 | 1-[(2S)-2-{2-фтор-5-[3-(тиофен-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропил]-1H-тетразол                        | A | 422.0 |
| 27 | 1-[(2S)-2-{2-фтор-5-[3-(1,3-тиазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропил]-1H-тетразол                    | A | 423.0 |
| 28 | 2-[5-(4-фтор-3-[[2S]-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензонитрил            | A | 441.0 |
| 29 | 3-[5-(4-фтор-3-[[2S]-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензонитрил            | A | 441.0 |
| 30 | 1-[(2S)-2-{2-фтор-5-[3-(4-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропил]-1H-тетразол                     | A | 446.0 |
| 31 | 1-[(2S)-2-{2-фтор-5-[3-(2-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропил]-1H-тетразол                     | A | 446.0 |
| 32 | 1-[(2S)-2-{2-фтор-5-[3-(3-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропил]-1H-тетразол                     | A | 446.0 |
| 33 | 2-{3-[5-(4-фтор-3-[[2S]-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]фенокси}ацетонитрил | A | 471.0 |
| 34 | 2-[5-(4-фтор-3-[[2S]-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-N-метилбензамид       | C | 473.0 |
| 35 | 3-[5-(4-фтор-3-[[2S]-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-N-метилбензамид       | A | 473.1 |

|    |                                                                                                                                     |   |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 36 | N-{3-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]фенил}ацетамид                    | A | 473.0 |
| 37 | 4-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-N-метилбензамид                     | A | 473.0 |
| 38 | N-{4-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]фенил}ацетамид                    | A | 473.0 |
| 39 | N-{2-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]фенил}ацетамид                    | C | 473.0 |
| 40 | {{3-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]фенил}метил)диметиламин            | A | 473.0 |
| 41 | {{4-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]фенил}метил)диметиламин            | A | 473.0 |
| 42 | 1-(4-{4-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]фенил}пиперазин-1-ил)этан-1-он | B | 541.9 |
| 43 | 1-{{(2S)-2-(2-фтор-5-{3-[2-(2-метоксиэтокси)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}фенокси)пропил}-1H-тетразол                         | A | 490.0 |
| 44 | 1-{{(2S)-2-(2-фтор-5-{3-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}фенокси)пропил}-1H-тетразол                         | B | 490.0 |
| 45 | 1-{{(2S)-2-(2-фтор-5-{3-[2-(трифторметокси)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}фенокси)пропил}-1H-тетразол                          | B | 499.9 |
| 46 | 1-{{(2S)-2-(2-фтор-5-{3-[3-(трифторметокси)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}фенокси)пропил}-1H-тетразол                          | B | 500.1 |

|    |                                                                                                                    |   |       |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 47 | 4-{3-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]фенил}морфолин  | В | 501.0 |
| 48 | 4-{2-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]фенил}морфолин  | В | 501.0 |
| 49 | 4-{4-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]фенил}морфолин  | В | 501.0 |
| 50 | 1-[(2S)-2-{2-фтор-5-[3-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]феноксипропил]-1H-тетразол                       | А | 434.0 |
| 51 | 1-[(2S)-2-{2-фтор-5-[3-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]феноксипропил]-1H-тетразол                       | А | 434.1 |
| 52 | 1-[(2S)-2-{2-фтор-5-[3-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]феноксипропил]-1H-тетразол                       | А | 434.2 |
| 53 | 1-[(2S)-2-(2-фтор-5-{3-[4-(пропан-2-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}феноксипропил)-1H-тетразол              | С | 458.0 |
| 54 | 1-[(2S)-2-(5-{3-[3-(циклопропилметокси)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}-2-фторфеноксипропил)-1H-тетразол       | В | 486.0 |
| 55 | 1-{2-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]фенил}пиперазин | С | 500.0 |
| 56 | 1-{4-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]фенил}пиперазин | А | 500.1 |
| 57 | 1-[(2S)-2-{2-фтор-5-[2-метил-3-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]феноксипропил]-1H-тетразол               | В | 436.2 |

|    |                                                                                                                                        |   |       |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 58 | 2-[(2S)-2-{3-[3-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропил]-2H-тетразол-5-амин                                          | C | 419.2 |
| 59 | 1-[(2S)-2-{3-[3-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропил]-1H-тетразол-5-амин                                          | A | 419.1 |
| 60 | 1-[(2S)-2-{2-фтор-5-[3-(тиофен-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]фенокси}пропил]-1H-тетразол                                           | A | 422.2 |
| 61 | 1-[(2S)-2-{3-[3-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропил]-1H-1,2,4-триазол                                            | A | 403.2 |
| 62 | 3-[5-(4-фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензойная кислота                      | B | 460.1 |
| 63 | N-(циклопропилметил)-3-[5-(3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид                  | A | 495.0 |
| 64 | N-(3-метилбутил)-3-[5-(3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид                      | A | 511.1 |
| 65 | N-(1H-пиразол-4-ил)-3-[5-(3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид                   | A | 506.9 |
| 66 | N-[3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропил]-3-[5-(3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид | A | 554.1 |
| 67 | N-[2-(морфолин-4-ил)этил]-3-[5-(3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид             | A | 554.2 |

|    |                                                                                                                                      |   |       |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 68 | N, N-диэтил-2-({3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}фенил}формамино)ацетамид     | A | 554.1 |
| 69 | N-[3-(диэтиламино)пропил]-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}бензамид           | A | 554.1 |
| 70 | N-(1-метилазетидин-3-ил)-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}бензамид            | A | 510.0 |
| 71 | 4-{3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}бензоил}морфолин                          | B | 511.0 |
| 72 | N-(2,2-диметилпропил)-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}бензамид               | A | 511.0 |
| 73 | N-(1-{3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}бензоил}пиперидин-4-ил)ацетамид        | B | 566.0 |
| 74 | N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}бензамид | A | 566.0 |
| 75 | N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}бензамид          | A | 566.0 |
| 76 | N-[2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил]-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}бензамид   | A | 566.1 |

|    |                                                                                                                                |   |       |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 77 | N-метил-2-({3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]фенил}формамино)ацетамид  | A | 512.0 |
| 78 | N-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид  | A | 568.0 |
| 79 | N-(4-гидроксипропил)-3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид         | A | 513.0 |
| 80 | N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид | A | 513.0 |
| 81 | N-фенил-3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид                      | B | 517.0 |
| 82 | N-(пиридин-4-ил)-3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид             | A | 518.0 |
| 83 | N-(пиридин-2-ил)-3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид             | A | 518.0 |
| 84 | N-(пиридин-3-ил)-3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид             | A | 518.0 |
| 85 | N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид  | A | 521.0 |
| 86 | N-(1-бензилазетидин-3-ил)-3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-               | A | 586.0 |

|    |                                                                                                                                                           |   |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
|    | ил]бензамид                                                                                                                                               |   |       |
| 87 | N-[2-(1,1-диоксо-1λ <sup>6</sup> -тиоморфолин-4-ил)этил]-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид | A | 601.9 |
| 88 | N-(1-метилпирролидин-3-ил)-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид                               | A | 524.0 |
| 89 | 1-{3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензоил}пиперидин-4-ол                                         | B | 525.0 |
| 90 | N-[2-({3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]фенил}формамидо)этил]ацетамид                              | A | 526.1 |
| 91 | N-бензил-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид                                                 | A | 531.0 |
| 92 | N-[(пиридин-2-ил)метил]-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид                                  | A | 532.1 |
| 93 | N-[(пиридин-4-ил)метил]-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид                                  | A | 532.0 |
| 94 | N-[(пиридин-3-ил)метил]-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид                                  | A | 532.0 |

|     |                                                                                                                                    |   |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 95  | N-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид      | A | 535.1 |
| 96  | 3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-N-[2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этил]бензамид | A | 536.1 |
| 97  | N-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид | A | 537.9 |
| 98  | N-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид         | A | 538.0 |
| 99  | 4-метил-1-{{3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензоил}пиперидин-4-ол         | B | 539.0 |
| 100 | N-[(оксан-4-ил)метил]-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид             | A | 539.0 |
| 101 | 4-метокси-1-{{3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензоил}пиперидин            | B | 539.0 |
| 102 | N-[3-{{3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил}фенил}формамино)пропил]ацетамид     | A | 540.0 |
| 103 | N-[2-(диэтиламино)этил]-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид           | A | 540.0 |



|     |                                                                                                                                           |   |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 104 | N-[4-(диметиламино)бутил]-3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид               | A | 540.0 |
| 105 | N-(2-фенилэтил)-3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид                         | B | 545.0 |
| 106 | N-[2-(пиридин-2-ил)этил]-3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид                | A | 546.0 |
| 107 | N-[2-(пиридин-4-ил)этил]-3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид                | A | 546.0 |
| 108 | N-[2-(пиридин-3-ил)этил]-3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид                | A | 546.1 |
| 109 | 1-[(2S)-2-{{3-[3-(3-{{5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиразин-7-карбонил}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]феноксипропил]-1H-тетразол         | B | 547.0 |
| 110 | 1-[(2S)-2-{{3-[3-(3-{{5H,6H,7H,8H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-карбонил}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]феноксипропил]-1H-тетразол | B | 548.1 |
| 111 | N-(2-циклогексилэтил)-3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид                   | B | 551.1 |
| 112 | N-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)-3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид        | A | 552.1 |

|     |                                                                                                                                               |   |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 113 | N-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид            | A | 552.0 |
| 114 | 5-{{(2S)-2-{3-[3-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]феноксис}пропил}-1H-тетразол                                                      | B | 404.2 |
| 115 | 3-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-N-метилбензамид                              | A | 473.2 |
| 116 | 2-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-N-метилпиридин-4-карбоксамид                 | A | 474.2 |
| 117 | N-[2-(диэтиламино)этил]-2-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин-4-карбоксамид | A | 559.3 |
| 118 | трет-бутил 4-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-1H-пиразол-1-карбоксилат          | A | 506.2 |
| 119 | 1-{{(2S)-2-{2-фтор-5-[3-(1H-пиразол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]феноксис}пропил}-1H-тетразол                                          | A | 406.2 |
| 120 | 1-{{(2S)-2-{2-фтор-5-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]феноксис}пропил}-1H-тетразол                                  | B | 420.2 |
| 121 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                                     | A | 441.0 |
| 122 | 1-{{(2S)-2-{2-фтор-5-[3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]феноксис}пропил}-1H-тетразол                                  | A | 420.2 |

|     |                                                                                                                                                                  |   |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 123 | 2-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензальдегид                                                    | А | 444.2 |
| 124 | бензил 2-{{3-циано-4-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-1H-пиразол-1-ил}}ацетат                      | В | 579.2 |
| 125 | 2-{{3-циано-4-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-1H-пиразол-1-ил}}уксусная кислота                   | В | 489.1 |
| 126 | 2-{{3-циано-4-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-1H-пиразол-1-ил}}-N-(3-метоксипропил)ацетамид       | С | 560.3 |
| 127 | 2-{{3-циано-4-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-1H-пиразол-1-ил}}-N-[2-(морфолин-4-ил)этил]ацетамид | С | 601.3 |
| 128 | метил 2-хлор-3-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензоат                                            | В | 508.3 |
| 129 | 1-{{(2S)-2-(2-фтор-5-{{3-[2-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}}фенокси)пропил]-1H-тетразол                                                       | С | 484.1 |
| 130 | 1-{{(2S)-2-(2-фтор-5-{{3-[3-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}}фенокси)пропил]-1H-тетразол                                                       | В | 484.1 |
| 131 | 1-{{(2S)-2-(5-{{3-[3-(дифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}}-2-фторфенокси)пропил]-1H-тетразол                                                        | А | 466.1 |

|     |                                                                                                                     |   |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 132 | 1-[(2S)-2-(5-{3-[4-(дифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}-2-фторфенокси)пропил]-1H-тетразол              | B | 466.2 |
| 133 | 1-[(2S)-2-{5-[3-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-фторфенокси}пропил]-1H-тетразол                       | B | 450.1 |
| 134 | 1-[(2S)-2-{5-[3-(3-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-фторфенокси}пропил]-1H-тетразол                       | A | 450.1 |
| 135 | 1-[(2S)-2-{5-[3-(4-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-фторфенокси}пропил]-1H-тетразол                       | B | 450.1 |
| 136 | 4-[5-(4-фтор-3-[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензонитрил           | B | 441.2 |
| 137 | 3-[5-(4-фтор-3-[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]пиридин-2-карбонитрил | A | 442.2 |
| 138 | 3-[5-(4-фтор-3-[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]пиридин-4-карбонитрил | A | 442.2 |
| 139 | 5-[5-(4-фтор-3-[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]тиофен-2-карбонитрил  | A | 447.1 |
| 140 | 2-[5-(4-фтор-3-[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-4-метоксипиридин     | B | 447.2 |
| 141 | 1-[(2S)-2-{2-фтор-5-[3-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]фенокси}пропил]-1H-тетразол           | A | 437.2 |
| 142 | 1-[(2S)-2-{5-[3-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-фторфенокси}пропил]-1H-тетразол       | B | 434.2 |

|     |                                                                                                                                             |   |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 143 | 1-[(2S)-2-{5-[3-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-фторфенокси}пропил]-1H-тетразол                               | A | 434.2 |
| 144 | 1-[(2S)-2-(5-{3-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-фторфенокси)пропил]-1H-тетразол                           | A | 456.1 |
| 145 | 4-(2-{4-[5-(4-фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-1H-пиразол-1-ил}этил)морфолин         | B | 519.2 |
| 146 | этил 4-циано-3-[6-(4-фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензоат                          | A | 513.2 |
| 147 | 4-циано-3-[6-(4-фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензойная кислота                     | B | 485.1 |
| 148 | 4-циано-3-[6-(4-фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-[2-(морфолин-4-ил)этил]бензамид    | B | 597.3 |
| 149 | 1-[(2S)-2-(5-{3-[2-(дифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-фторфенокси)пропил]-1H-тетразол                                      | B | 466.1 |
| 150 | 2-[5-(4-фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                       | A | 441.9 |
| 151 | 2-[5-(4-фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил                                 | A | 441.0 |
| 152 | 3-[5-(4-фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-метокси-N-[2-(морфолин-4-ил)этил]бензамид | A | 602.3 |

|     |                                                                                                                                         |   |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 153 | 2-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин                               | A | 417.2 |
| 154 | 2-фтор-6-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]бензонитрил                     | A | 459.1 |
| 155 | 2-фтор-6-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]бензамид                        | B | 477.2 |
| 156 | 5-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                  | A | 442.2 |
| 157 | 4-фтор-2-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]бензонитрил                     | A | 458.9 |
| 158 | 1-{{[(2S)-2-{{2-фтор-5-[3-(1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]фенокси}}пропил]-1H-тетразол                                   | A | 406.0 |
| 159 | 6-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин-2-карбонитрил                 | A | 441.9 |
| 160 | 4-(2-{{3-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-1H-пиразол-1-ил}}этил)морфолин | A | 519.2 |
| 161 | 2-{{3-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-1H-пиразол-1-ил}}ацетонитрил      | A | 445.2 |
| 162 | 3-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]тиофен-2-карбонитрил                   | A | 447.1 |

|     |                                                                                                                                         |   |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 163 | 4-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрил        | A | 445.2 |
| 164 | 4-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил        | A | 445.2 |
| 165 | N-(циклопропансульфонил)-3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]бензамид               | A | 545.2 |
| 166 | 3-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-метоксипиридин                        | A | 447.3 |
| 167 | 3-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он                 | A | 433.2 |
| 168 | 4-циано-3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-метилбензамид                  | A | 498.0 |
| 169 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-(метоксиметокси)бензонитрил            | A | 501.0 |
| 170 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-гидроксибензонитрил                    | A | 456.9 |
| 171 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]бензонитрил | A | 584.0 |

|     |                                                                                                                                           |   |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 172 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-(3-метоксипропокси)бензонитрил           | A | 529.0 |
| 173 | 4-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-1-метил-1H-имидазол-5-карбонитрил        | A | 445.0 |
| 174 | 3-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-2-метоксипиридин                         | B | 447.0 |
| 175 | 3-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он                  | B | 433.0 |
| 176 | 3-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он          | B | 446.9 |
| 177 | 2-(цианометокси)-6-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                | A | 495.9 |
| 178 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-[(2-оксопирролидин-3-ил)окси]бензонитрил | A | 539.9 |
| 179 | метил 2-циано-3-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензоат                     | B | 498.9 |
| 180 | 2-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-6-[(2-метоксиэтил)амино]бензонитрил       | A | 514.0 |



|     |                                                                                                                                                    |   |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 181 | 2-амино-6-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                                  | A | 456.0 |
| 182 | N-{2-циано-3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]фенил}-3-метоксипропанамид                | A | 542.0 |
| 183 | 1-{{(2S)-2-{{5-[3-(2-этинилфенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-фторфеноксипропил]-1H-тетразол                                                    | A | 440.0 |
| 184 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензол-1,4-дикарбоксамид                             | C | 502.1 |
| 185 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензол-1,4-дикарбонитрил                             | A | 466.1 |
| 186 | 3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензол-1,2-дикарбонитрил                             | A | 466.1 |
| 187 | 1-{{(2S)-2-{{5-[3-(5-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-фторфеноксипропил]-1H-тетразол                             | A | 536.0 |
| 188 | метил 6-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин-2-карбоксилат                        | A | 475.2 |
| 189 | 2-циано-3-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензойная кислота                          | B | 485.1 |
| 190 | 1-{{(2S)-2-{{5-[3-(2-этинилфенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-2-фторфеноксипропил]-1H-тетразол                                                    | A | 442.2 |
| 191 | 2-{{диметил(оксо)-λ <sup>6</sup> -сульфанилиден}амино}-6-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3- | A | 532.2 |

|     |                                                                                                                                                                             |   |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
|     | ил]бензонитрил                                                                                                                                                              |   |       |
| 192 | 4-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-2-(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион                         | C | 543.1 |
| 193 | 4-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион                                   | C | 499.0 |
| 194 | 3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-2-амин                                                                | B | 432.2 |
| 195 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-{{(1r,4r)-4-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]циклогексил]окси}бензонитрил | A | 652.3 |
| 196 | 3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он                                              | A | 447.2 |
| 197 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-метоксибензонитрил                                                         | A | 471.1 |
| 198 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-[(2-оксопирролидин-3-ил)метокси]бензонитрил                                | A | 554.1 |
| 199 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-[(5-оксопирролидин-3-ил)метокси]бензонитрил                                | A | 554.2 |

|     |                                                                                                                                               |   |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 200 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-[[5-оксопирролидин-2-ил)метокси]бензонитрил  | A | 554.1 |
| 201 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-[[1-метилпирролидин-3-ил)метокси]бензонитрил | A | 554.2 |
| 202 | 2-{{2-циано-3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]феноксид}ацетамид                   | A | 514.1 |
| 203 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-[[оксан-4-ил)метокси]бензонитрил             | A | 555.2 |
| 204 | N-(3-{{2-циано-3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]феноксид}пропил)ацетамид         | A | 556.1 |
| 205 | N-(2-{{2-циано-3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]феноксид}этил)-N-метилацетамид   | A | 556.2 |
| 206 | 2-(2,2-дифторэтокси)-6-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                | A | 521.2 |
| 207 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этокси]бензонитрил | A | 568.2 |
| 208 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-[2-(пиперидин-4-ил)этокси]бензонитрил        | A | 568.3 |

|     |                                                                                                                                                   |   |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 209 | 2-{2-[2-(диметиламино)этокси]этокси}-6-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил    | A | 572.2 |
| 210 | 2-(циклобутилметокси)-6-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                   | A | 525.1 |
| 211 | 2-[2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этокси]-6-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил | A | 582.2 |
| 212 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси}бензонитрил | A | 603.2 |
| 213 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-(пропан-2-илокси)бензонитрил                     | A | 499.1 |
| 214 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензонитрил                 | A | 539.1 |
| 215 | 2-[2-(азетидин-1-ил)этокси]-6-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил             | A | 540.1 |
| 216 | 2-{2-циано-3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]фенокси}уксусная кислота                 | A | 515.1 |

|     |                                                                                                                                                             |   |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 217 | 4-{2-циано-3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]феноксид}бутановая кислота                         | A | 543.1 |
| 218 | (S)-2-(6-(3-((1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил)окси)-4-фторфенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридина N-оксид                                               | B | 433.0 |
| 219 | 5-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-метоксипиридин-3-карбонитрил                               | A | 471.9 |
| 220 | 5-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил                      | A | 457.9 |
| 221 | 5-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил              | A | 472.0 |
| 222 | 4-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-карбонитрил                | B | 489.0 |
| 223 | 4-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-(3-метоксипропил)-1H-пиразол-5-карбонитрил                 | A | 502.9 |
| 224 | 3-метоксипропил 4-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-(3-метоксипропил)-1H-пиразол-5-карбоксилат | C | 594.0 |
| 225 | 4-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-5-карбонитрил                | A | 488.9 |

|     |                                                                                                                                                                                       |   |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 226 | 2-(2-циано-2,2-диметилэтоксид)-6-[6-(4-фтор-3-<br>{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-<br>ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-<br>ил]бензонитрил                                  | A | 537.9 |
| 227 | 2-[6-(4-фтор-3-<br>{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-<br>ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-<br>ил]пиридин                                                                     | A | 417.0 |
| 228 | 2-циано-3-[5-(4-фтор-3-<br>{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-<br>ил)пропан-2-ил]окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-<br>b]пиридин-3-ил]-N, N-диметилбензамид                                             | C | 511.9 |
| 229 | 2-[5-(4-фтор-3-<br>{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-<br>ил]окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-6-<br>(3-метоксиазетидин-1-карбонил)бензонитрил                              | B | 553.9 |
| 230 | 4-[6-(4-фтор-3-<br>{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-<br>ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-(3-<br>метоксипропил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота                        | C | 522.1 |
| 231 | трет-бутил N-{3-циано-2-[6-(4-фтор-3-<br>{[(2S)-1-(1H-<br>тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо<br>[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-4-ил}карбамат                                 | A | 557.1 |
| 232 | трет-бутил N-[(трет-бутоксид)карбонил]-N-{3-циано-<br>2-[6-(4-фтор-3-<br>{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-<br>ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-<br>ил]пиридин-4-ил}карбамат | A | 657.3 |
| 233 | 2-амино-4-[6-(4-фтор-3-<br>{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-<br>ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b<br>]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                                               | A | 457.1 |
| 234 | 4-амино-2-[6-(4-фтор-3-<br>{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-<br>ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-<br>b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                                               | A | 457.1 |

|     |                                                                                                                                                               |   |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 235 | 4-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-(3-метоксипропил)-N-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид           | С | 535.1 |
| 236 | 4-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-(3-метоксипропил)-N, N-диметил-1H-пиразол-5-карбоксамид      | С | 549.1 |
| 237 | 4-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-(2-метоксиэтил)-1-(3-метоксипропил)-1H-пиразол-5-карбоксамид | С | 579.1 |
| 238 | метил 3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]тиофен-2-карбоксилат                                      | В | 480.1 |
| 239 | 2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                                                            | А | 423.2 |
| 240 | 4-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-метоксипиридин-3-карбонитрил                                 | А | 472.1 |
| 241 | 4-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил                        | А | 458.1 |
| 242 | 4-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил                | А | 472.1 |
| 243 | 3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]тиофен-2-карбоновая кислота                                     | С | 466.1 |

|     |                                                                                                                                   |   |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 244 | 2-[6-(5-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                         | A | 424.2 |
| 245 | 3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-метилтиофен-2-карбоксамид        | B | 479.2 |
| 246 | 4-фтор-2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                  | A | 459.1 |
| 247 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил               | A | 442.2 |
| 248 | 3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-2-карбонитрил               | A | 442.2 |
| 249 | 3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-метоксипиридин-2-карбонитрил     | A | 472.1 |
| 250 | 7-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил | A | 481.1 |
| 251 | 3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-4-карбонитрил                      | A | 424.2 |
| 252 | 3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он                   | A | 415.2 |
| 253 | 1-метил-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он           | A | 429.2 |



|     |                                                                                                                                                            |   |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 254 | 1-(2-метоксиэтил)-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он                          | A | 473.2 |
| 255 | 3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил                     | A | 458.1 |
| 256 | 3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил             | C | 472.1 |
| 257 | 3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-2-карбонитрил                                               | A | 424.1 |
| 258 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-[[1-оксо-1 $\lambda^6$ -тиолан-1-илиден)амино]бензонитрил | A | 557.9 |
| 259 | 1-метил-2-оксо-4-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил                    | A | 453.9 |
| 260 | 2-хлор-4-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                                        | A | 457.9 |
| 261 | 2-этоксид-4-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                                     | A | 468.0 |
| 262 | 3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пирозин-2-карбонитрил                                               | A | 425.2 |

|     |                                                                                                                                                                  |   |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 263 | 4-{[диметил(оксо)-λ <sup>6</sup> -сульфанилиден]амино}-2-[6-(4-фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил | С | 532.2 |
| 264 | 2-[6-(4-фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-[(1-оксо-1λ <sup>6</sup> -тиолан-1-илиден)амино]бензонитрил     | С | 558.1 |
| 265 | 1-[(2S)-2-(2-фтор-5-{3-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}феноксипропил)-1H-тетразол                                         | В | 488.1 |
| 266 | 1-[(2S)-2-(5-{3-[1,5-диметил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-2-фторфеноксипропил)-1H-тетразол                                     | С | 502.2 |
| 267 | 5-[6-(3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-4-карбонитрил                                                   | А | 425.2 |
| 268 | 2-[6-(4-фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-3-метоксипиразин                                                  | В | 448.2 |
| 269 | (S)-3-(6-(3-((1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил)окси)-4-фторфенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-4-цианопиридина N-оксид                                            | А | 458.2 |
| 270 | 5-фтор-3-[6-(4-фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метоксипиридин                                           | А | 465.1 |
| 271 | 2-[6-(3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                                                     | А | 424.1 |
| 272 | 2-оксо-4-[6-(3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил                                  | А | 440.1 |

|     |                                                                                                                              |   |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 273 | 4-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-5-карбонитрил             | B | 425.1 |
| 274 | 4-циклопропил-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил | A | 464.2 |
| 275 | 3-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-4-карбонитрил        | A | 442.2 |
| 276 | (S)-3-(6-(3-((1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил)окси)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-4-цианопиридина N-оксид               | A | 440.2 |
| 277 | 5-метил-3-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиразин-2-карбонитрил       | A | 439.2 |
| 278 | 6-метил-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил       | A | 438.2 |
| 279 | 4-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил               | A | 424.2 |
| 280 | 3-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридазин-4-карбонитрил             | A | 425.3 |
| 281 | 5-метокси-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил     | A | 454.2 |
| 282 | (S)-4-(6-(3-((1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил)окси)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-цианопиридина N-оксид               | B | 440.2 |
| 283 | 2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиразин                             | A | 400.3 |

|     |                                                                                                                                 |   |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 284 | 2-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                | A | 424.3 |
| 285 | 5-метокси-3-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиразин-2-карбонитрил        | A | 455.3 |
| 286 | 4-фтор-2-[5-(2-{{[(2S)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]бензонитрил        | A | 441.2 |
| 287 | 4-фтор-2-[6-(5-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил              | A | 442.2 |
| 288 | 4-фтор-2-[6-(5-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрила гидрохлорид | A | 442.2 |
| 289 | 6-метокси-4-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил        | A | 454.3 |
| 290 | 3-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиразин-2-карбонитрил           | A | 443.2 |
| 291 | 4-фтор-2-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил                   | A | 441.2 |
| 292 | 4-фтор-2-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил            | A | 459.2 |
| 293 | 2-[6-(2-фтор-5-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил           | B | 442.2 |
| 294 | 3-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиразин-2-карбонитрил          | A | 443.2 |

|     |                                                                                                                                   |   |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 295 | 2-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил            | A | 442.2 |
| 296 | 2-[6-(3-фтор-5-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил             | A | 442.2 |
| 297 | (S)-2-(6-(3-((1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил)окси)-4-фторфенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-3-цианопиридина N-оксид             | B | 458.2 |
| 298 | 4-фтор-2-[6-(5-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиридазин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]бензонитрил              | B | 443.2 |
| 299 | 4-фтор-2-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]бензонитрил              | B | 443.2 |
| 300 | 4-метокси-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил          | A | 454.2 |
| 301 | 4-оксо-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил | B | 440.2 |
| 302 | 3-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]пиразин-2-карбонитрил                   | A | 425.2 |
| 303 | 2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил]бензальдегид                             | A | 426.2 |
| 304 | 2-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                   | A | 424.2 |
| 305 | 4-фтор-2-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиримидин-4-ил)-3H-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил]бензонитрил            | B | 443.2 |

|     |                                                                                                                                               |   |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 306 | диметил[({2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}фенил}метил)имино]-λ <sup>6</sup> -сульфанон | В | 503.2 |
| 307 | диметил({2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}фенил}метил)амин                              | В | 455.3 |
| 308 | {2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил}фенил}метанол                                         | А | 428.3 |
| 309 | 3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]пиридин-4-карбоксамид                                 | В | 442.2 |
| 310 | 3-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]пиридин-4-карбонитрил                                 | А | 424.1 |
| 311 | 4-фтор-2-[6-(4-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                              | А | 442.1 |
| 312 | 2-метокси-6-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                        | А | 454.2 |
| 313 | 6-метокси-2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                        | А | 454.1 |
| 314 | 5-фтор-3-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он                 | А | 451.1 |
| 315 | 5-фтор-2-метокси-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин                               | А | 447.2 |

|     |                                                                                                                                          |   |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 316 | 4-фтор-2-[5-(5-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил                    | A | 442.2 |
| 317 | 5-фтор-3-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он | A | 465.2 |
| 318 | 6-оксо-4-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил       | A | 440.2 |
| 319 | 4-фтор-2-[5-(2-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]бензонитрил                     | A | 442.2 |
| 320 | 4-метокси-6-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-5-карбонитрил              | A | 455.2 |
| 321 | 2-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил         | A | 472.1 |
| 322 | 2-метокси-6-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                          | A | 453.2 |
| 323 | 5-хлор-2-метокси-3-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин                       | A | 463.1 |
| 324 | 5-фтор-3-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он                | A | 433.2 |
| 325 | 4-фтор-2-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                      | A | 442.2 |
| 326 | 4-фтор-2-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-                                                                                     | A | 443.2 |

|     |                                                                                                                                 |   |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
|     | ил]окси} пиразин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                                                                  |   |       |
| 327 | 2-метокси-5-метил-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин               | A | 443.2 |
| 328 | 5-хлор-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он         | A | 449.2 |
| 329 | 5-метил-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он        | A | 429.2 |
| 330 | 4-фтор-2-[5-(4-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил             | A | 442.2 |
| 331 | 5-фтор-1-метил-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он | A | 447.2 |
| 332 | 2-метокси-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин                       | A | 429.2 |
| 333 | 6-метил-4-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил           | A | 438.1 |
| 334 | 5-хлор-1-метил-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он | A | 463.2 |
| 335 | 1,5-диметил-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он    | A | 443.2 |



|     |                                                                                                                                                 |   |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 336 | 2-(2,2-дифторэтокси)-5-фтор-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин                      | A | 497.1 |
| 337 | 1-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он       | A | 497.1 |
| 338 | 5-фтор-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин                   | A | 515.2 |
| 339 | 5-фтор-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидропиридин-2-он    | A | 515.1 |
| 340 | 1-(2,2-дифторэтил)-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он              | A | 479.2 |
| 341 | 3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1,2-дигидропиридин-2-он | A | 541.2 |
| 342 | 4-фтор-2-[5-(2-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиримидин-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил                            | B | 443.2 |
| 343 | 4-фтор-2-[5-(2-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}пиридин-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил                              | A | 442.2 |
| 344 | 2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-карбонитрил            | A | 522.1 |

|     |                                                                                                                                            |   |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 345 | 4-фтор-2-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил                      | A | 442.2 |
| 346 | 4-фтор-2-[5-(4-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиримидин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил                    | B | 443.2 |
| 347 | 4-фтор-2-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридазин-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил                    | B | 443.2 |
| 348 | 1-метил-6-оксо-4-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил | A | 454.1 |
| 349 | 2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил           | B | 492.1 |
| 350 | 6-(диметиламино)-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил           | B | 467.2 |
| 351 | 5-фтор-2-метокси-4-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин                         | A | 447.2 |
| 352 | 4-[(оксетан-3-ил)метокси]-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил  | A | 510.2 |
| 353 | 4-метокси-2-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                | A | 454.1 |
| 354 | 4-(2,2-дифторэтокси)-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил       | A | 504.1 |

|     |                                                                                                                                               |   |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 355 | 2-[5-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил               | A | 472.2 |
| 356 | 4-(диметиламино)-2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                 | A | 467.2 |
| 357 | 3-[6-(3-фтор-5-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он                | A | 447.2 |
| 358 | 4-(метиламино)-2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                   | A | 453.2 |
| 359 | 2-({5-фтор-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-2-ил}окси)ацетонитрил               | A | 472.1 |
| 360 | 2-{{5-фтор-2-оксо-3-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,2-дигидропиридин-1-ил}ацетонитрил | A | 472.2 |
| 361 | 6-(метиламино)-2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                   | A | 453.2 |
| 362 | 2-метокси-4-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-5-карбонитрил                      | A | 455.1 |
| 363 | 4-(пирролидин-1-ил)-2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил              | B | 493.2 |
| 364 | 6-оксо-2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил               | A | 440.2 |

|     |                                                                                                                                             |   |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 365 | 4-этокси-6-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-5-карбонитрил                   | A | 469.2 |
| 366 | 4-этокси-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                     | A | 468.2 |
| 367 | 4-[(2,2-дифторэтил)амино]-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил    | B | 503.1 |
| 368 | 2-[5-(4-хлор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                     | B | 458.2 |
| 369 | 2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пиридин-3-карбонитрил | B | 521.1 |
| 370 | 4-(азетидин-1-ил)-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил            | B | 479.2 |
| 371 | 6-этил-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                       | A | 452.2 |
| 372 | 4-(диметиламино)-6-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-5-карбонитрил           | B | 468.2 |
| 373 | 2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                               | C | 424.2 |
| 374 | 4-этокси-2-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                   | A | 468.2 |

|     |                                                                                                                                                  |   |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 375 | 4-этокси-2-[5-(2-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                | В | 469.2 |
| 376 | 4-[(2,2-дифторэтил)(метил)амино]-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил | В | 517.2 |
| 377 | 2-[2-фтор-5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил                | В | 472.2 |
| 378 | 4-метил-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                          | А | 438.2 |
| 379 | 4-фтор-2-[2-фтор-5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]бензонитрил                             | А | 459.2 |
| 380 | 4-этил-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                           | А | 452.1 |
| 381 | 6-оксо-4-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил             | А | 441.2 |
| 382 | 4-(дифторметил)-2-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил                   | С | 474.3 |
| 383 | 4-(дифторметил)-2-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил                          | А | 473.3 |
| 384 | 4-(дифторметил)-2-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиазин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил                    | С | 475.2 |

|     |                                                                                                                                    |   |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 385 | 4-(дифторметокси)-2-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил   | C | 490.2 |
| 386 | 6-хлор-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил             | A | 458.1 |
| 387 | 4-фтор-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил              | C | 442.2 |
| 388 | 6-(дифторметил)-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил    | A | 474.2 |
| 389 | 6-ацетил-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил           | B | 466.2 |
| 390 | 6-(1-гидроксиэтил)-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил | A | 468.2 |
| 391 | 2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил           | C | 425.2 |
| 392 | 4-фтор-2-метокси-6-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиразин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил      | A | 473.2 |
| 393 | 4-фтор-2-метокси-6-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил    | A | 472.2 |
| 394 | 4-амино-6-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-5-карбонитрил          | B | 440.2 |
| 395 | 2-(дифторметил)-6-[5-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил            | A | 473.2 |

|     |                                                                                                                                         |   |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 396 | 4-фтор-2-метокси-6-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиразин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил         | A | 473.2 |
| 397 | 2-(дифторметил)-6-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил          | C | 474.2 |
| 398 | 2-(дифторметокси)-6-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил        | B | 490.2 |
| 399 | 4-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-метоксипиридин-3-карбонитрил        | A | 472.2 |
| 400 | 2-метокси-4-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил               | A | 454.2 |
| 401 | 4-(дифторметил)-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил         | A | 474.2 |
| 402 | 4-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-метоксипиримидин-5-карбонитрил      | A | 473.2 |
| 403 | 2-метокси-4-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил        | A | 455.3 |
| 404 | 2-метокси-6-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                  | A | 454.3 |
| 405 | 2-(дифторметокси)-4-фтор-6-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил | A | 508.2 |

|     |                                                                                                                                         |   |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 406 | 2-(дифторметокси)-4-фтор-6-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}})пиразин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил | B | 509.3 |
| 407 | 2-(дифторметил)-4-фтор-6-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}})пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил   | B | 492.4 |
| 408 | 2-фтор-4-метокси-6-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}})пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил           | A | 472.3 |
| 409 | 2-(дифторметокси)-4-фтор-6-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}})пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил   | A | 508.2 |
| 410 | 4-фтор-2-метокси-6-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}})пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил           | A | 472.3 |
| 411 | 4-фтор-2-метокси-6-[5-(4-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}})пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил         | A | 472.3 |
| 412 | 2-(дифторметокси)-6-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}})фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                 | A | 489.3 |
| 413 | 2-(дифторметил)-6-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}})фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                   | A | 473.2 |
| 414 | 4-метокси-2-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}})пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил        | B | 455.3 |
| 415 | 3-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}})пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-4-карбонитрил                  | A | 425.4 |
| 416 | 4-фтор-2-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}})пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]бензонитрил                    | A | 442.2 |



|     |                                                                                                                                   |   |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 417 | 2-(дифторметил)-4-фтор-6-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил | A | 492.2 |
| 418 | 5-фтор-2-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                 | B | 442.2 |
| 419 | 2-фтор-6-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                 | A | 442.2 |
| 420 | 4-метокси-2-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил              | A | 454.2 |
| 421 | 2,4-дифтор-6-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил             | A | 460.2 |
| 422 | 3,4-дифтор-2-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил             | A | 460.1 |
| 423 | 3,6-дифтор-2-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил             | A | 460.1 |
| 424 | 2-фтор-4-метокси-6-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил     | A | 472.2 |
| 425 | 2-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                        | A | 424.3 |
| 426 | 2-ацетил-6-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                      | A | 465.2 |
| 427 | 2-(1,1-дифторэтил)-6-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил            | A | 487.2 |

|     |                                                                                                                                                         |   |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 428 | 2-метокси-6-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиразин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                                  | A | 455.2 |
| 429 | 4-метокси-2-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиразин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                        | C | 456.2 |
| 430 | 4-метокси-2-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                       | C | 455.2 |
| 431 | 2-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил               | C | 458.2 |
| 432 | 2-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-метоксипиридин                                      | A | 447.2 |
| 433 | 4,5-дифтор-2-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                                 | A | 460.2 |
| 434 | 5-фтор-3-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-2-карбонитрил                                  | A | 442.3 |
| 435 | 2-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-(фторметокси)пиридин-3-карбонитрил                  | A | 490.3 |
| 436 | 2-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1-(фторметил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрил | B | 490.2 |
| 437 | 2-[5-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил                       | A | 472.3 |

|     |                                                                                                                                      |   |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 438 | 4-фтор-2-метокси-6-[6-(4-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил          | A | 472.3 |
| 439 | 4-фтор-2-[5-(5-фтор-6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]-6-метоксибензонитрил | A | 490.3 |
| 440 | 2,4-диметокси-6-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил           | B | 484.2 |
| 441 | 4-хлор-2-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиразин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                    | A | 459.3 |
| 442 | 4-хлор-2-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил                  | A | 458.3 |
| 443 | 4-фтор-2-метокси-6-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиразин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил     | A | 472.2 |
| 444 | 2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(2H-тетразол-2-ил)пропан-2-ил}окси} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил       | A | 472.2 |
| 445 | 4-хлор-2-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиразин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил                  | B | 459.2 |
| 446 | 2-хлор-6-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиразин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил                  | C | 459.2 |
| 447 | 4-фтор-2-[6-(5-фтор-6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-6-метоксибензонитрил   | A | 490.2 |
| 448 | 4-хлор-2-метокси-6-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиразин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил        | A | 489.1 |

|     |                                                                                                                                       |   |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 449 | 4-фтор-2-[6-(5-фтор-6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил            | A | 460.2 |
| 450 | 5-фтор-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                | A | 442.3 |
| 451 | 5,6-дифтор-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил            | A | 460.2 |
| 452 | 4-фтор-2-метокси-6-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил    | A | 471.3 |
| 453 | 2-хлор-6-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил                 | B | 458.2 |
| 454 | 4-хлор-2-метокси-6-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил       | A | 488.3 |
| 455 | 4-хлор-2-метокси-6-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиразин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил         | A | 489.3 |
| 456 | 2,4-диметокси-6-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил            | A | 484.4 |
| 457 | 4-(диформетил)-2-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил | B | 475.3 |
| 458 | 2-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                | C | 425.4 |
| 459 | 4-метокси-6-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиримидин-5-карбонитрил    | C | 456.3 |

|     |                                                                                                                                                   |   |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 460 | 2,3-дифтор-6-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                           | В | 460.3 |
| 461 | 3-фтор-2-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                               | В | 442.3 |
| 462 | 4-фтор-2-(метоксиметил)-6-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил              | А | 486.3 |
| 463 | 6-метокси-4-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                  | А | 455.3 |
| 464 | 6-оксо-4-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил         | А | 441.3 |
| 465 | 1-метил-6-оксо-4-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил | А | 455.3 |
| 466 | 4-(фторметокси)-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                   | А | 472.3 |
| 467 | 6-фтор-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                            | А | 442.3 |
| 468 | 2-фтор-6-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                            | А | 442.3 |
| 469 | 4-(2-метоксиэтокси)-2-[6-(3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил               | А | 498.3 |

|     |                                                                                                                                            |   |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 470 | 3-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-5-метоксипиридин-4-карбонитрил            | A | 472.3 |
| 471 | 4-(дифторметил)-2-[6-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиразин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил      | C | 476.3 |
| 472 | 4-фтор-2-гидрокси-6-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил            | A | 458.2 |
| 473 | 2-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-(метокси-d3)пиридин-3-карбонитрил       | A | 475.2 |
| 474 | 4-фтор-2-(метокси-d3)-6-[5-(6-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}пиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрил        | A | 475.2 |
| 475 | 2-[6-(4-фтор-3-{{[(2R)-1-фтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил     | A | 490.0 |
| 476 | 2-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)бутан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил             | A | 486.2 |
| 477 | 2-[6-(4-фтор-3-{{[(2R)-1-гидрокси-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил | A | 488.0 |
| 478 | 2-[6-(4-фтор-3-{{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]амино}}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил           | A | 471.1 |

|     |                                                                                                                                     |   |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 479 | 2-[6-(4-фтор-3-{метил[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]амино}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрил | С | 485.1 |
| 480 | 4-фтор-2-метокси-6-[6-(6-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]амино}пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил         | А | 471.1 |
| 481 | 4-фтор-2-метокси-6-[6-(4-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]амино}пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил         | А | 471.1 |
| 482 | 4-фтор-2-метокси-6-[6-(5-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]амино}пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил         | А | 471.1 |
| 483 | 4-фтор-2-[6-(4-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]амино}пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                   | А | 441.1 |
| 484 | 4-фтор-2-[6-(6-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]амино}пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил                   | А | 442.2 |
| 485 | 2-[6-(4-фтор-3-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]амино}фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил                | А | 441.1 |
| 486 | 4-метокси-2-[6-(4-{[(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил]окси}пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрил       | В | 455.3 |

**[0563] Экспериментальный пример 1**

**Оценка ингибиторной активности для CaMKII *in vitro* (анализ связывания)**

**[0564] (i) Цель**

Ингибиторную активность для CaMKII $\delta$  *in vitro* оценивали с использованием анализа связывания.

**[0565] (ii) Материалы**

Полноразмерную человеческую CaMKII $\delta$ , меченную глутатион-S-трансферазой (GST), получали от Calna Biosciences (номер продукта 02-111, Kobe, Япония). Полноразмерный бычий кальмодулин получали от Wako Pure Chemical Industries (Osaka, Япония). Меченое тербием анти-GST антитело (Tb-анти-GST Ab) получали от Life

Technologies (Carsbad, CA, США). Лиганд флуоресцентный зонд, 5,5-дифтор-7,9-диметил-3-(3-оксо-3-((3-((4-(3-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2-ил))амино)фенил)амино)пропил)-5Н-дипирроло[1,2-с:2',1'-f][1,3,2]диазаборинин-4-иум-5-уид описан в WO 2018/183112 A1.

### (iii) Методы

#### Анализ переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET)

Все анализы проводили с использованием 384-луночных белых плоскодонных планшетов (номер продукта 784075, Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) в буфере для анализа киназ, который состоит из 50 мМ HEPES, pH 7,2-7,5, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ ЭГТА, 0,01% Brij-35, 0,1 мМ ДТТ). Лиганд флуоресцентный зонд, 5,5-дифтор-7,9-диметил-3-(3-оксо-3-((3-((4-(3-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)амино)пропил)-5Н-дипирроло[1,2-с:2',1'-f][1,3,2]диазаборинин-4-иум-5-уид добавляли в конечной концентрации 300 нМ в растворы, содержащие 0,21 нМ Tb-анти-GST Ab, 1 мМ CaCl<sub>2</sub>, 10 мкг/мл кальмодулина и 0,5 нМ GST-меченой CaMKIIδ. После инкубации в темноте смеси белок-зонд на льду в течение 30 мин смесь распределяли в планшет для анализа, включая испытуемые ингибиторы, с серией 4-кратных разведений из восьми концентраций. После 1-ч инкубации при комнатной температуре сигналы TR-FRET измеряли в двух повторностях с использованием микропланшетного ридера EnVision (Perkin Elmer, Waltham, MA, США). Раствор в каждой лунке подвергали возбуждению лазером (λ=340 нм), отраженным дихроическим зеркалом (D400/D505 (Perkin Elmer) через возбуждающий фильтр (УФ (TRF) 340, (Perkin Elmer)), и флуоресценцию от Tb и BODIPY детектировали с использованием двух эмиссионных фильтров (CFP 495 (Perkin Elmer) для Tb, Emission 520 (Perkin Elmer) для BODIPY).

Процент ингибирования под действием тестируемых соединений рассчитывали по уравнению (1):

$$\text{Ингибирование (\%)} = 100 \times (\mu_n - T) / (\mu_n - \mu_L) (1)$$

где T представляет собой значение из лунок, содержащих тестируемые соединения, и  $\mu_n$  и  $\mu_L$  представляют собой средние значения из контрольных лунок с 0% и 100% ингибированием соответственно. Значения контроля с 0% и 100% ингибированием представляли собой сигналы, полученные в отсутствие и в присутствии высокой концентрации (3 мкМ) исходного соединения лиганда флуоресцентного зонда (без флуорофора) соответственно. Концентрацию полумаксимального ингибирования (IC<sub>50</sub>) тестируемых соединений рассчитывали построением графика на основе данных с использованием логистического уравнения с помощью XLfit (IDBS, Guildford, Великобритания). Согласно значению IC<sub>50</sub> соединения были классифицированы в соответствии со следующими рангами активности.

A: ниже 10 нМ

B: 10 нМ или выше и ниже 100 нМ

C: 100 нМ или выше

Результаты представлены в таблице 1.



## [0566] Экспериментальный пример 2

**Оценка ингибирования сердечной CaMKII in vivo (пероральное введение)**

## [0567] (i) Цель

Для оценки способности испытуемых соединений ингибировать сердечную CaMKII in vivo измеряли уровни фосфорилирования CaMKII-специфического сайта фосфорилирования фосфоламбана (Thr17, P-PLN) в сердце крыс, которым перорально вводили тестируемые соединения.

## [0568] (ii) Материалы и методы

Тестируемые соединения суспендировали в 0,5% [мас./об.] растворе метилцеллюлозы/воды и вводили (в дозе 30 мг/кг) самцам крыс CD (SD) IGS (в возрасте 6-8 недель, n=4) через зонд для внутрижелудочного введения (5 мл/кг). Через 2 ч после введения крыс подвергали эвтаназии и извлекали образцы сердца. После промывания выделенных образцов сердца ледяным физиологическим раствором соединительные ткани удаляли на льду, и выделенный левый желудочек замораживали в жидком газообразном азоте и хранили при температуре -80°C.

Образцы левого желудочка гомогенизировали в RIPA-буфере, содержащем ингибиторы фосфатаз и ингибиторы протеаз. Образцы анализировали вестерн-блоттингом с использованием антиP-PLN антитела (Thr17) (Santa Cruz Biotechnology, sc-17024-R). Интенсивность полос определяли количественно с использованием визуализирующей системы и нормализовали относительно группы, получавшей носитель.

## [0569] (iii) Результаты

Четыре соединения из примеров тестировали через два часа после введения в дозе 30 мг/кг, и каждое соединение имело степень снижения P-PLN >25% по сравнению с группой, получавшей носитель.

## [0570] Примеры составов

Лекарственные препараты, содержащие соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента, могут быть изготовлены, например, по следующим рецептурам.

## 1. капсула

|     |                                  |        |
|-----|----------------------------------|--------|
| (1) | соединение, полученное в примере | 110 мг |
| (2) | лактоза                          | 90 мг  |
| (3) | микрористаллическая целлюлоза    | 70 мг  |
| (4) | стеарат магния                   | 10 мг  |
|     | 1 капсула                        | 180 мг |

Общее количество вышеуказанных ингредиентов (1), (2) и (3) и 5 мг (4) смешивают и гранулируют, и добавляют 5 мг оставшегося ингредиента (4). Всю смесь заключают в желатиновую капсулу.

## [0571]

## 2. таблетка

|     |                                  |        |
|-----|----------------------------------|--------|
| (1) | соединение, полученное в примере | 110 мг |
| (2) | лактоза                          | 35 мг  |
| (3) | кукурузный крахмал               | 150 мг |
| (4) | микрористаллическая целлюлоза    | 30 мг  |
| (5) | стеарат магния                   | 5 мг   |
|     | таблетка                         | 230 мг |

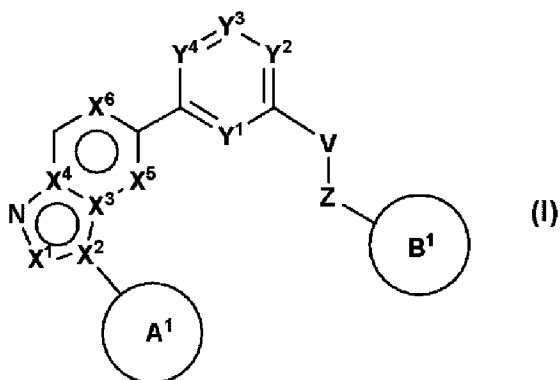
Общее количество вышеуказанных ингредиентов (1), (2) и (3), 20 мг (4) и 2,5 мг (5) смешивают и гранулируют, и добавляют 10 мг оставшегося ингредиента (4) и 2,5 мг оставшегося ингредиента (5), и смесь прессуют с получением таблетки.

#### **Промышленная применимость**

[0572] В соответствии с настоящим изобретением обеспечивается конденсированное гетероарильное соединение, обладающее превосходным ингибиторным действием в отношении СаМКП, которое, как ожидается, будет пригодным в качестве средства для профилактики или лечения заболеваний сердца (в частности, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, послеоперационной фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, фатальной аритмии) и тому подобное.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I):



где:

$X^1$  представляет собой N или  $CR^{X^1}$ , где  $R^{X^1}$  представляет собой атом водорода, атом галогена или  $C_{1-6}$  алкильную группу;

$X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  каждый независимо представляет собой C или N, и один из  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой N, и два других представляют собой C;

$X^5$  представляет собой N или  $CR^{X^5}$ , где  $R^{X^5}$  представляет собой атом водорода;

$X^6$  представляет собой N или  $CR^{X^6}$ , где  $R^{X^6}$  представляет собой атом водорода;

кольцо  $A^1$  представляет собой optionally дополнительно замещенный  $C_{6-14}$  ароматический углеводород, optionally дополнительно замещенный ароматический гетероцикл или optionally дополнительно замещенный неароматический гетероцикл, каждый из которых optionally конденсирован с optionally замещенным 5- или 6-членным кольцом;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y^1}$ , где  $R^{Y^1}$  представляет собой атом водорода;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y^2}$ , где  $R^{Y^2}$  представляет собой атом водорода, атом галогена или цианогруппу;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y^3}$ , где  $R^{Y^3}$  представляет собой атом водорода или атом галогена;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y^4}$ , где  $R^{Y^4}$  представляет собой атом водорода или атом галогена;

кольцо  $B^1$  представляет собой optionally дополнительно замещенный ароматический гетероцикл;

V представляет собой O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> или N(R<sup>V</sup>), где R<sup>V</sup> представляет собой атом водорода или optionally замещенную  $C_{1-6}$  алкильную группу; и

Z представляет собой optionally замещенную  $C_{1-6}$  алкиленовую группу;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где V представляет собой O.

3. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где кольцо  $B^1$  представляет собой optionally дополнительно замещенный 5-членный ароматический

гетероцикл.

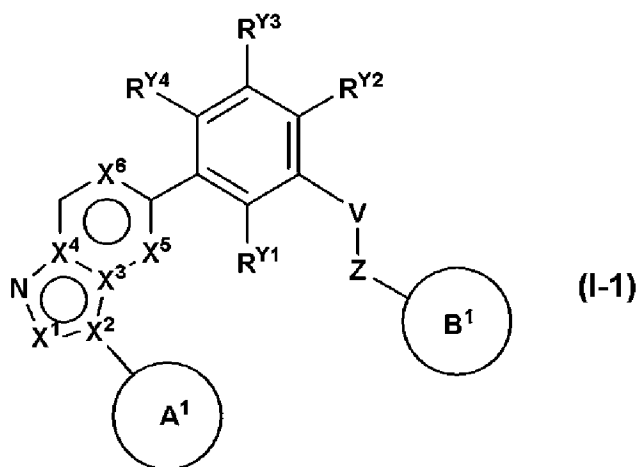
4. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где Z представляет собой необязательно замещенную этиленовую группу.

5. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где X<sup>5</sup> представляет собой N.

6. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где X<sup>6</sup> представляет собой СН.

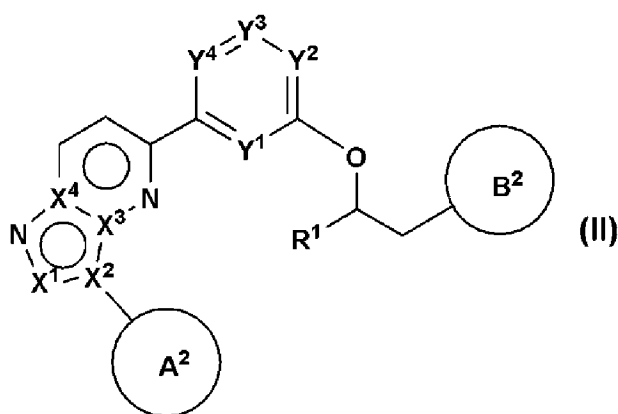
7. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где, по меньшей мере, один из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> и Y<sup>4</sup> представляет собой N.

8. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, которое представляет собой соединение, представленное формулой (I-1):



где каждый символ имеет значения, определенные в п.1, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение, представленное формулой (II):



где:

X<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>X1</sup>, где R<sup>X1</sup> представляет собой атом водорода, атом галогена или C<sub>1-6</sub> алкильную группу;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> каждый независимо представляет собой C или N, и один из X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляет собой N, и два других представляют собой C;

кольцо  $A^2$  представляет собой необязательно дополнительно замещенное бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенный 5- или 6-членный ароматический гетероцикл или необязательно дополнительно замещенный 5- или 6-членный неароматический гетероцикл, каждый из которых необязательно конденсирован с необязательно замещенным 5-членным или 6-членным кольцом;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y1}$ , где  $R^{Y1}$  представляет собой атом водорода;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ , где  $R^{Y2}$  представляет собой атом водорода, атом галогена или цианогруппу;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ , где  $R^{Y3}$  представляет собой атом водорода или атом галогена;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ , где  $R^{Y4}$  представляет собой атом водорода или атом галогена;

кольцо  $B^2$  представляет собой необязательно дополнительно замещенный 5-членный ароматический гетероцикл; и

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу;

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.9, где  $X^1$  представляет собой CH.

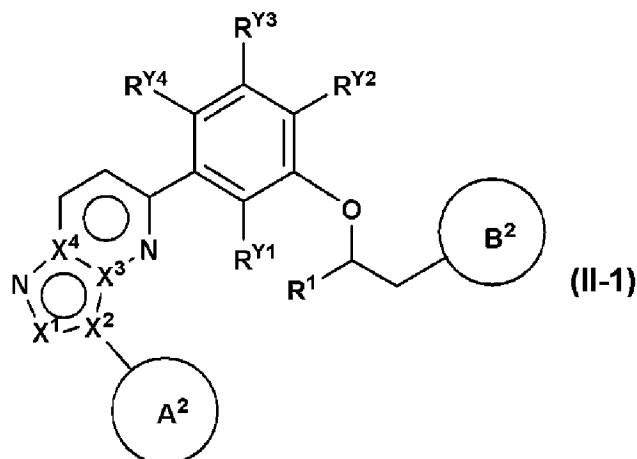
11. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.9, где кольцо  $B^2$  представляет собой тетразол или триазол, каждый из которых связан по его атому азота.

12. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.9, где  $R^1$  представляет собой метил.

13. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.9, где кольцо  $A^2$  представляет собой бензольное кольцо, 6-членный ароматический гетероцикл или 6-членный неароматический гетероцикл, каждый из которых дополнительно замещен одной цианогруппой и необязательно дополнительно замещен.

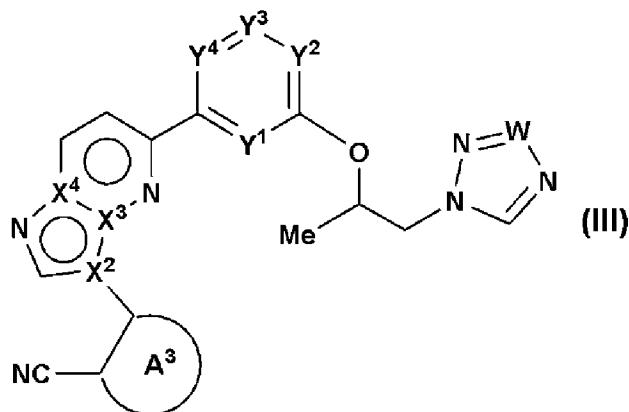
14. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.9, где, по меньшей мере, один из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляет собой N.

15. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.9, которое представляет собой соединение, представленное формулой (II-1):



где каждый символ имеет значения, определенные в п.9, или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение, представленное формулой (III):



$X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  каждый независимо представляет собой С или N, и один из  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой N, и два других представляют собой С;

кольцо  $A^3$  представляет собой необязательно дополнительно замещенное бензольное кольцо, необязательно дополнительно замещенный 6-членный азотсодержащий ароматический гетероцикл или необязательно дополнительно замещенный 6-членный азотсодержащий неароматический гетероцикл;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y1}$ , где  $R^{Y1}$  представляет собой атом водорода;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ , где  $R^{Y2}$  представляет собой атом водорода, атом галогена или цианогруппу;

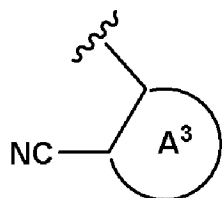
$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ , где  $R^{Y3}$  представляет собой атом водорода или атом галогена;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ , где  $R^{Y4}$  представляет собой атом водорода или атом галогена; и

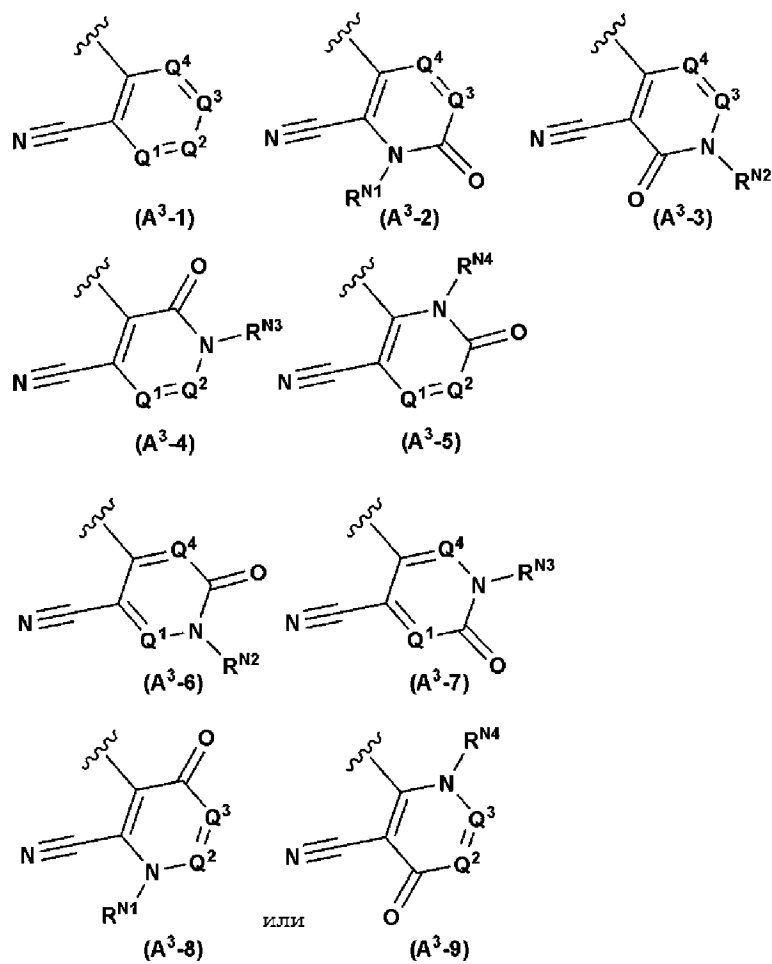
W представляет собой N или CH;

или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.16, где частичная структура, представленная формулой:



представляет собой частичную структуру, представленную формулой  $(A^3-1)-(A^3-9)$ ;



где:

Q<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>Q1</sup>, где R<sup>Q1</sup> представляет собой:

- a) атом водорода,
- (b) цианогруппу,
- (c) атом галогена,
- (d) гидроксильную группу,
- (e) карбоксильную группу,
- (f) аминогруппу,
- (g) необязательно замещенную C<sub>1-6</sub> алкильную группу,
- (h) необязательно замещенную C<sub>1-6</sub> алкоксигруппу,
- (i) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильную группу,
- (j) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильную группу,
- (k) необязательно замещенную моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппу,
- (l) необязательно замещенную моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламиногруппу,
- (m) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкоксикарбониламиногруппу,
- (n) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильную группу,
- (o) ди-C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилиденаминогруппу,
- (p) C<sub>3-10</sub> циклоалкильную группу,
- (q) необязательно замещенную C<sub>3-10</sub> циклоалкилоксигруппу,

(r) 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу,  
 (s) необязательно замещенный 3-8-членный моноциклический неароматический гетероциклиокси,

(t) необязательно замещенную 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилкарбонильную группу, или

(u) 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилиденаминогруппу,

$Q^2$  представляет собой N или  $CR^{Q2}$ , где  $R^{Q2}$  представляет собой:

(a) атом водорода,

(b) атом галогена или

(c)  $C_{1-6}$  алкоксигруппу,

$Q^3$  представляет собой N или  $CR^{Q3}$ , где  $R^{Q3}$  представляет собой:

(a) атом водорода,

(b) цианогруппу,

(c) атом галогена,

(d) карбоксильную группу,

(e) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильную группу,

(f) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкоксигруппу,

(g)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу,

(h)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу,

(i) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу,

(j) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу,

(k) ди- $C_{1-6}$  алкилсульфинилиденаминогруппу, или

(l) 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклилиденаминогруппу,

$Q^4$  представляет собой N или  $CR^{Q4}$ , где  $R^{Q4}$  представляет собой:

(a) атом водорода, или

(b) атом галогена, и

N каждый из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  необязательно окислен;

$R^{N1}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу;

$R^{N2}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу;

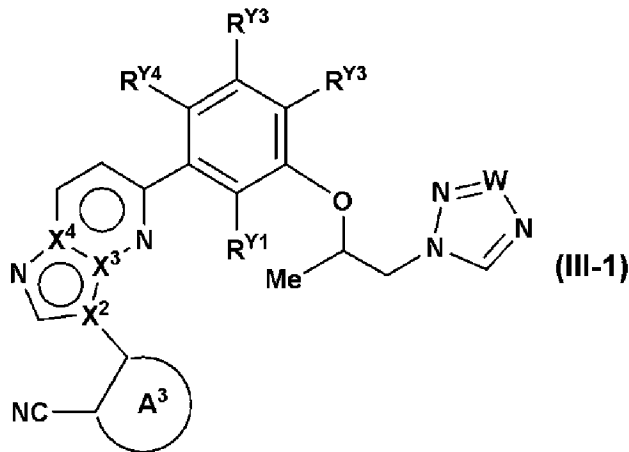
$R^{N3}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу; и

$R^{N4}$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена.

18. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.16, где, по меньшей мере, один из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и  $Y^4$  представляет собой N.

19. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.16, которое представляет собой соединение, представленное формулой (III-1):





где каждый символ имеет значения, определенные в п.16,  
или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} фенил)имидазо[1,2-  
b]пиридазин-3-ил]бензонитрила,

2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} фенил)имидазо[1,2-  
b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрила,

2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} фенил)имидазо[1,2-  
b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрила,

2-[5-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} фенил)-3H-имидазо[4,5-  
b]пиридин-3-ил]пиридин-3-карбонитрила,

4-фтор-2-[6-(5-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-3-  
ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрила,

4-метокси-2-[6-(3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-  
ил}окси} фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]пиридин-3-карбонитрила,

2-[6-(4-фтор-3-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} фенил)имидазо[1,2-  
b]пиридазин-3-ил]-4-метоксипиридин-3-карбонитрила,

4-фтор-2-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-ил)-3H-  
имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрила,

4-фтор-2-метокси-6-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиразин-2-  
ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрила,

4-фтор-2-метокси-6-[5-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-  
ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил]бензонитрила, и

4-фтор-2-метокси-6-[6-(6-{{(2S)-1-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ил}окси} пиридин-2-  
ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]бензонитрила,

или фармацевтически приемлемой соли.

21. Лекарственное средство, содержащее соединение или фармацевтически приемлемую соль по п.1.

22. Лекарственное средство по п.21, которое представляет собой ингибитор

кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II.

23. Лекарственное средство по п.21, которое представляет собой средство для профилактики или лечения заболеваний сердца.

24. Лекарственное средство по п.23, где заболевание сердца выбрано из катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, послеоперационной фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности и фатальной аритмии.

25. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1 для применения в профилактике или лечении заболеваний сердца.

26. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.25, где заболевание сердца выбрано из катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, послеоперационной фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности и фатальной аритмии.

27. Способ ингибирования кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II у млекопитающего, который включает введение млекопитающему эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли по п.1.

28. Способ профилактики или лечения заболеваний сердца у млекопитающего, который включает введение млекопитающему эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли по п.1.

29. Способ по п.28, где заболевание сердца выбрано из катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, послеоперационной фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности и фатальной аритмии.

30. Применение соединения или фармацевтически приемлемой соли по п.1 для получения средства для профилактики или лечения заболеваний сердца.

31. Применение по п.30, где заболевание сердца выбрано из катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, послеоперационной фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности и фатальной аритмии.